Versuche zur Darstellung von 4-Phenyl-4-R-1,2,3,4-tetrahydrochinolinderivaten

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

KONRAD ERLENBACH
aus Obermoschel/Pfalz

1966

1967 n 18

Versuche zur Darstellung von 4-Phenyl-4-R-1,2,3,4-tetrahydrochinolinderivaten

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

KONRAD ERLENBACH

aus Obermoschel/Pfalz

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Erlangen - Nürnberg.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 23.11.1966
Dekan: Universitätsprofessor Dr. K. Brodersen
Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. R. Pfleger
Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. O. Dann

Meinem hochverehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. Robert PFLEGER,
bleibe ich für das Thema dieser Arbeit, für seine
wertvollen Ratschläge und für die mir gewährte
großzügige Hilfe stets zu Dank verpflichtet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535727_0009

Inhaltsverzeichnis

Seite

A. Einleitung 1

B. Allgemeiner Teil

I. Versuche zur Arylierung und Einführung einer funktionellen Gruppe in 4-Stellung des 1,2,3,4-Tetrahydrochinolins 11

a) Darstellung von 1,2-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) bzw. 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) als Ausgangsmaterialien. 15

b) Versuche zur Darstellung und Charakterisierung des 2-Methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolins und seiner Derivate. 21

c) Versuche zur Darstellung von 2-Methyl-4-phenyl-4-acetoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin. 28

d) Versuche zur Darstellung von 2-Methyl-4-phenyl-4-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin. 31

II. Versuche zur Darstellung von α-Phenyl-γ-anilino-butyronitril- bzw. -buttersäure-Derivaten und deren Zyklisierung zu 4-Phenyl-4-R-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (R= -CN; $-COOC_2H_5$). 33

a) Darstellung von α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-butyronitril und Versuche zur Bromierung der α-Stellung. 34

b) Darstellung des α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-buttersäuremethylesters und Versuche zur Bromierung der α-Stellung. 37

c) Darstellung des α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-buttersäureamids und Versuche zur Bromierung der α-Stellung. 38

d) Versuche zur Darstellung von α-Phenyl-α-hydroxy-γ-(N-methylanilino)-buttersäureäthylester. 43

Seite

III. Versuche zur Darstellung von ortho-substituierten Phenyl-phenylessigsäure-Derivaten und deren Zyklisierung zu 4-Phenyl-4-R-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (R= -CN; - $COOC_2H_5$). 47

a) Darstellung von o-[N-Tosyl-N-(β-acetoxyäthyl)-amino]-phenyl-phenylmethan und Versuche zur Überführung dieser Verbindung in das entsprechende Diphenylacetonitril- bzw. Diphenylessigsäure-Derivat. 47

b) Versuche zur Darstellung von o-Nitrophenyl-phenylacetonitril aus Phenylacetonitril und o-Brom- bzw. o-Chlornitrobenzol. 51

c) Versuche zur Darstellung von o-Nitrophenyl-phenylacetonitril- bzw. -essigsäure-Derivaten aus o-Nitrophenylacetonitril- bzw. o-Nitrophenylessigsäure-Derivaten. 56

IV. Versuche zur Darstellung von α-(o-Aminophenyl)-x-phenyl-γ-halogen- bzw. hydroxybuttersäure-Derivaten und deren Zyklisierung zum 4-Phenyl-4-R-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-Derivat (R= -$COOC_2H_5$). 58

a) Darstellung von 1-Methyl-3-phenyl-3-(β-bromäthyl)-oxindol und Versuche zur hydrolytischen Ringöffnung. 59

C. Experimenteller Teil 64

Beschreibung der Versuche

D. Zusammenfassung 95

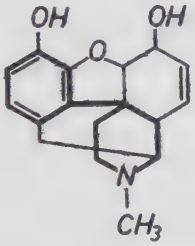
E. Literaturverzeichnis 98

F. Lebenslauf 101

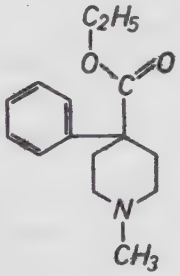
Einleitung

Die zentralen Analgetica gehören zur Gruppe der strukturspezifischen Arzneimittel, d. h. sie können infolge ihrer besonderen Struktur und ihrer chemischen Reaktionsfähigkeit mit besonderen Molekülarten an oder in einer Zelle in Verbindung treten (Rezeptortheorie von P. Ehrlich).

Nachdem Eisleb 1939 das Pethidin (Dolantin$^{(R)}$) als erstes vollsynthetisches zentrales Analgeticum dargestellt hatte, machte SCHAUMANN (1) beim Vergleich der Struktur dieser Verbindung mit derjenigen des Morphins die N-Methyl-4-phenyl-piperidingruppierung für die analgetische Wirksamkeit im Morphinmolekül verantwortlich:



Morphin

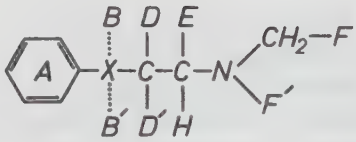


Pethidin

Die Hypothese dieser "analgiphoren" Gruppierung führte zur Synthese einer Reihe von Verbindungen mit mehr oder weniger analgetischer Wirksamkeit und somit zu einem tieferen Verständnis über die Zusammenhänge zwischen chemischem Aufbau einer Substanz und ihrer analgetischen Wirksamkeit. Diese Weiterentwicklung veranlaßte JANSSEN (2) dazu, eine allgemeine analgiphore Grundstruktur aufzustellen, als deren Son-

derfall die von Schaumann postulierte Gruppierung angesehen werden kann:

Grundstruktur "A"



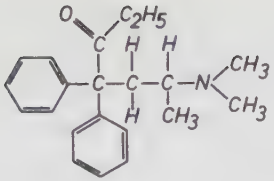
A = Phenyl-,Thienyl(2)-,Piperidyl(1)-
X = C(quartär),N,O
B,B´/D,D´/E,F,F´= Substituenten verschiedener Natur, die untereinander oder mit der o-Stellung des Ringes A verbunden sein können.

Die wesentlichsten Faktoren dieser Formel sind offenbar:

1) Die stereochemische Anordnung.
2) Die Substituenten am tertiären Stickstoff.
3) Die elektronische Beschaffenheit am Molekülzentrum (quartäres C-Atom).

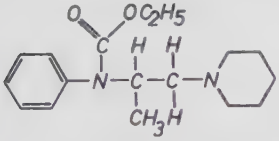
Die beiden ersten Faktoren sind wahrscheinlich für die Adsorption des Analgeticums an einen geeigneten Rezeptor im Organismus von großer Bedeutung. Zwischen der elektronischen Beschaffenheit des Molekülzentrums und der Wirkungsintensität eines Analgeticums besteht insofern ein Zusammenhang, als mit einer Verminderung der Elektronendichte eine Erhöhung der analgetischen Aktivität verbunden ist (3), d. h. die analgetische Wirksamkeit nimmt zu, wenn X in der Grundstruktur "A" die Funktion Stickstoff, Sauerstoff, Kohlenstoff in der angegebenen Reihenfolge erhält.

Der Piperidinring ist demnach als Strukturelement eines zentral wirksamen Analgeticums nicht erforderlich. So entspricht das Methadon (Polamidon$^{(R)}$) mit seiner offenen Kette ebenfalls der Grundstruktur "A".

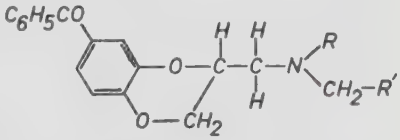


Methadon

In neuerer Zeit wurden einige Verbindungen hergestellt, die an Stelle des quartären C-Atoms ein tertiäres Stickstoffatom oder ein Sauerstoffatom als biologisch aktives Zentrum enthalten, und eine morphinähnliche Wirkung zeigen. Als Beispiel sei das von WRIGHT (4) synthetisierte Phenampromid und ein von JANSSEN (2) dargestelltes Benzodioxanderivat genannt:

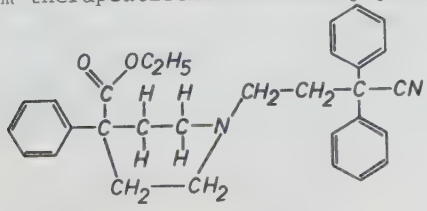


Phenampromid

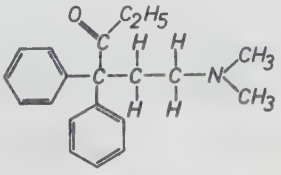


Benzodioxanderivat

Die Janssensche Grundstruktur "A" kann heute nicht mehr ausschließlich als "analgiphore" Gruppierung angesehen werden, da sich von ihr auch eine Reihe von Verbindungen ableiten, die völlig andere pharmakodynamische Wirkungen besitzen. So fehlt z. B. dem Diphenoxylat, einem ausgezeichneten Antidiarrhoicum, oder dem Normethadon (Ticarda(R)), einem guten Antitussivum, im therapeutischen Bereich jegliche analgetische Wirkung.

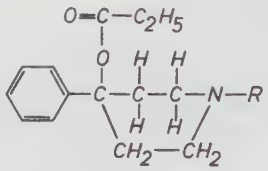


Diphenoxylat

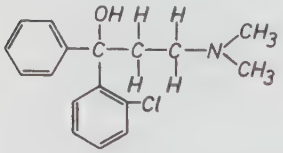


Normethadon

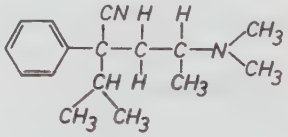
Das biologisch aktive Zentrum muß nicht unbedingt von einem quartären C-Atom gebildet werden, wie z. B. die "umgekehrten Ester" des Pethidins zeigen, die in ihrer Wirksamkeit das Pethidin sogar noch übertreffen:



So sprechen EDDY und Mitarbeiter (5) nur noch von einem zentralen C-Atom, dessen Valenzen auch andere Atome als Kohlenstoff - mit Ausnahme von Wasserstoff - tragen können. Einige Arzneimittel, die diese Strukturmerkmale besitzen, seien noch genannt, so das als Hustenstiller vielfach verwendete Detigon$^{(R)}$ bzw. Peracon$^{(R)}$.

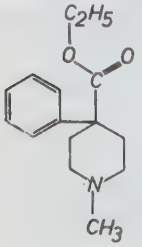


Detigon$^{(R)}$

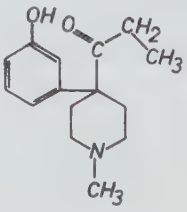


Peracon$^{(R)}$

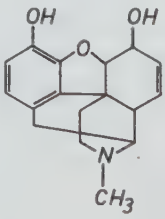
Zu den heute am meisten verwendeten zentralen Analgetica gehören das Methadon und das Pethidin:



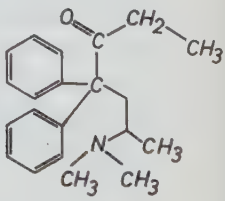
Pethidin



Ketobemidon



Morphin



Methadon

Während Ketobemidon und Pethidin noch deutlich als Bruchstücke des Morphinmoleküls zu erkennen sind, besteht zwischen Methadon und Morphin formal nur noch geringe Ähnlichkeit. Beide Verbindungen erfüllen jedoch die strukturellen Forderungen, die an eine analgetisch wirksame Verbindung gestellt werden:

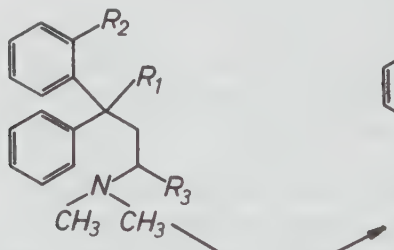
1) Zentrales C-Atom mit verminderter Ladungsdichte als "biologisch aktives Zentrum".
2) Einen oder mehrere aromatische Ringe mit lipophilem Charakter.
3) Eine kationische Gruppe bestimmter Größe, die allgemein durch ein C-C-Glied mit dem biologisch aktiven Zentrum verbunden ist.
4) Elektronenanziehende Gruppen.
5) Die "richtige" Konfiguration bei optisch aktiven Verbindungen.

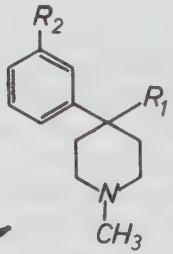
Pethidin ist etwa 7-10 mal schwächer, Methadon dagegen 1,5 mal stärker wirksam als Morphin. Die Nebenwirkungen sind bei allen Verbindungen die gleichen, nämlich Lähmung des Atemzentrums, Euphorie und Suchtgefahr. Hinsichtlich der Ausgeprägtheit der Nebenwirkungen bestehen jedoch gewisse Unterschiede. So ist beispielsweise die Gefahr einer Gewöhnung bei Methadon nicht so groß wie bei Morphin, so daß in manchen Fällen sogar Morphinentziehungskuren mit Methadon durchgeführt werden, wenn eine plötzliche Entziehung des Morphins nicht durchführbar ist. Außerdem kann ein synthetisches Analgeticum zusätzlich pharmakodynamische Wirkungen aufweisen, die als "Nebenwirkungen" zum Teil erwünscht sind; so soll z. B. Pethidin neben seiner analgetischen Wirksamkeit auch spasmolytische Eigenschaften besitzen.

Das Ziel zahlreicher chemischer und pharmakologischer Arbeiten ist es, auf synthetischem Wege neue morphinähnlich wirkende Verbindungen darzustellen, die alle unerwünschten Eigenschaften des Morphins nicht mehr oder zumindest stark abgeschwächt besitzen und die therapeutisch erwünschten Wirkungen in gleichem oder verstärktem Maße aufweisen.

Nach der von Janssen aufgestellten Formel mit der Grundstruktur "A" (vgl.S.2) sollen auch solche Verbindungen analgetisch wirk-

sam sein, bei denen die Substituenten B,B´,D,D´,E,F,F´untereinander oder mit der o-Stellung des Ringes A verbunden sind. Für Ringschlüsse zwischen den Substituenten untereinander wurden eingangs einige Beispiele angeführt. In der Literatur finden sich jedoch keine Verbindungen, denen der Gedanke eines formalen Ringschlusses zwischen dem Stickstoff und der o-Stellung des Ringes A unter Beibehaltung der von Janssen geforderten Strukturelemente zugrunde liegt. Wenn man einem solchen formalen Ringschluß beispielsweise das Methadon oder das Detigon(R) zugrunde legt, erhält man Tetrahydrochinolinderivate nachstehender Struktur, die einmal der von Janssen postulierten Grundstruktur entsprechen und außerdem noch strukturelle Beziehungen zum Ketobemidon, Pethidin und Pethidin-analogen Verbindungen mit umgekehrter Esterstruktur aufweisen.





Methadon: R_1= $-C(=O)-C_2H_5$
R_2= -H
R_3= $-CH_3$

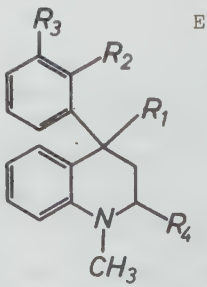
Detigon: R_1= -OH
R_2= -Cl
R_3= -H

Ketobemidon: R_1= $-C(=O)-C_2H_5$
R_2= -OH

Pethidin: R_1= $-C(=O)-OC_2H_5$
R_2= -H

"umgekehrte Ester": R_1= $-O-C(=O)-C_2H_5$
R_2= -H

vgl.



R_1= $-C(=O)-OC_2H_5$; $-C(=O)-C_2H_5$; -OH; $-O-C(=O)-C_2H_5$

R_2= -H; - Cl

R_3=- H; -OH

R_4= -H; - CH_3

In der vorliegenden Arbeit ist nun die Darstellung von Verbindungen vorgesehen, die sich vom 4-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin ableiten und durch den oben angedeuteten formalen Ringschluß des Methadons entstehen. Verbindungen dieser Art sollten analgetisch wirksam sein, da in ein und demselben Molekül die wesentlichen Strukturmerkmale des Methadons und Ketobemidons bzw. Pethidins enthalten sind. Eine analgetische Wirkung solcher Verbindungen wird dann tierexperimentell nachzuweisen sein.

Im Hinblick auf die darzustellenden, in 4-Stellung substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinoline hat sich bei der Durchsicht der Literatur (Beilstein bis 1919; Chem. Abstracts 1920-1964) ergeben, daß in 4-Stellung monosubstituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinoline bekannt sind. Bei dieser Literaturarbeit wurde eine Beschränkung auf solche Substituenten vorgenommen, die für die darzustellenden Verbindungen in Frage kommen, nämlich Phenyl, Carboxyl, Nitril und Hydroxyl. KOENIGS-MEIMBERG (6) führten 4-Phenyl-chinolin mittels Zinn/Salzsäure in das entsprechende 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinderivat über. PEROLD und v. REICHE (7) erhielten die gleiche Verbindung aus 4-Phenyl-3,4-dihydrocarbostyril durch Reduktion mittels Natrium in Äthanol. WEIDEL (8) gelang die Überführung von Chinolincarbonsäure-(4) (= Cinchoninsäure) in das entsprechende 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinderivat mit Hilfe von Zinn und Salzsäure. Auch in 2- und 3-Stellung alkylierte Cinchoninsäuren ließen sich in gleicher Weise umwandeln. LESESNE und HENZE (9) hydrierten 2-(α-Methoxy)-äthyl-3-methyl-cinchoninsäure mittels Platinoxyd zur entsprechenden 1,2,3,4-Tetrahydrochinolincarbonsäure-(4). COLLINS (10) erhielt durch Reduktion von 1-p-Tosyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) mittels Aluminiumisopropylat 1-p-Tosyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin. Tetrahydrochinolinderivate, die in 4-Stellung eine Nitril- oder eine Halogengruppe tragen, sind bisher nicht beschrieben worden. In 4-Stellung disubstituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinderivate sind nur ganz selten in der Literatur (s. o.) erwähnt worden und beschränken sich im wesentlichen auf dialkylierte Verbindungen. FUSON und Mitarbeiter (11) erhielten bei der Umsetzung von 2-Methoxy-4-methyl-chinolin mit Benzylmagnesiumchlorid zunächst 2-Methoxy-4-methyl-4-benzyl-1,4-dihydrochinolin, das bei der

Behandlung mit verdünnter Salzsäure 4-Methyl-4-benzyl-3,4-dihydrocarbostyril lieferte. Dieses ließ sich mit $LiAlH_4$ zum entsprechenden, in 4-Stellung dialkylierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinderivat reduzieren. CLEMO und GHATGE (12) setzten Anilin mit Isopren um und bekamen ein Gemisch aus 4,4-bzw. 2,2-Dimethyl-und 1,2,3,4-tetrahydrochinolin. Ein weiteres Beispiel für ein in 4-Stellung dialkyliertes 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin sei der Vollständigkeit halber angeführt, obwohl es in präparativer Hinsicht völlig bedeutungslos ist. ZOBIAN und Mitarbeiter (13) haben die säurekatalysierte Aromatisierung von 2,2,4-Trimethyl-1,2-dihydrochinolin untersucht und erhielten neben sieben weiteren Zersetzungsprodukten in etwa 2%iger Ausbeute 2,2,4,4-Tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin, dessen Struktur UV-spektroskopisch und massenspektroskopisch nachgewiesen wurde. Als letztes Beispiel sei ein 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinderivat erwähnt, das in 4-Stellung neben einer Vinylgruppe noch eine Hydroxylgruppe aufweist. HUISMANN und Mitarbeiter (14) setzten 1-p-Tosyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) mit Vinylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran in glatter Reaktion zum 1-p-Tosyl-4-hydroxy-4-vinyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin um. SMITH und Mitarbeiter (15) gelang die gleiche Reaktion mit der entsprechenden N-Benzolsulfonylverbindung.

Zusammenfassend sei festgestellt, daß Tetrahydrochinolinderivate, die in 4-Stellung eine Phenylgruppe und außerdem als funktionelle Gruppe eine Carboxyl-, Acyl- oder Hydroxylgruppe besitzen und damit strukturelle Beziehungen der eingangs geschilderten Art zum Pethidin, Methadon und ähnlichen Verbindungen aufweisen, nicht bekannt sind. Andererseits ist die Darstellung einiger in 4-Stellung disubstituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinderivate möglich gewesen, so daß keine grundsätzlichen Bedenken vorliegen, die eine Darstellung von Verbindungen der gewünschten Art von Anfang an fraglich erscheinen lassen.

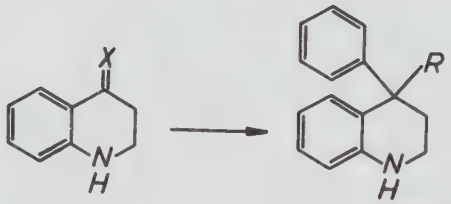
An Hand von Briegleb-Stuart-Kalotten konnte außerdem gezeigt werden, daß sich Verbindungen dieser Art modellmäßig ohne jede Schwierigkeit bauen lassen, wenn man das 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-Ringsystem als ein am Stickstoff und in ortho-Stellung dazu

dialkyliertes Anilinderivat auffaßt. Lediglich die freie Drehbarkeit des in 4-Stellung befindlichen Phenylrestes und der an gleicher Stelle stehenden Carboxylgruppe dürfte etwas eingeschränkt sein.

Für die Darstellung von 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinderivaten, deren 4-Stellung durch Phenyl und Carboxyl, Carbalkoxy, Nitril, Acyl, Acyloxy oder Hydroxyl disubstituiert ist, bieten sich zwei grundsätzlich verschiedene Synthesemöglichkeiten an. Man kann einmal von einem 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin ausgehen, das in 4-Stellung eine solche funktionelle Gruppe trägt, die durch geeignete Folgereaktionen die gewünschten Substituenten einzuführen gestattet. Oder aber man versucht eine entsprechend substituierte offenkettige Verbindung direkt zum Tetrahydrochinolinderivat, dem gewünschten Endprodukt, zu zyklisieren. Die direkte Zyklisierung zum Endprodukt sollte sich auf unterschiedliche Weise, so wie es nachstehendes Schema zum Ausdruck bringt, verwirklichen lassen. Die literaturmäßigen Voraussetzungen für die jeweiligen Reaktionen werden den einzelnen Abschnitten vorangestellt, so daß es sich erübrigt, schon an dieser Stelle näher darauf einzugehen.

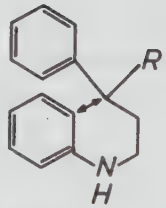
Schema zur Herstellung von 4-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinderivaten-(4)

a) Durch Substitution

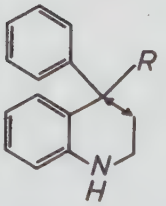


b) Durch Zyklisierung

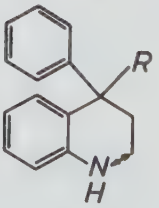
Reaktionstyp A



Reaktionstyp B



Reaktionstyp C

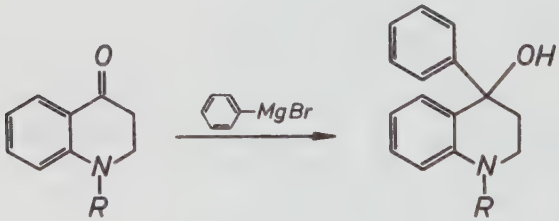


R = - COOH
- $COOR_1$
- CN
- COR_1
- OH
- $OCOR_1$

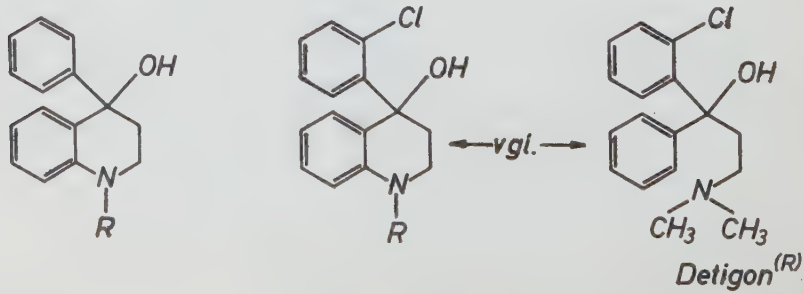
Allgemeiner Teil

I. Versuche zur Arylierung und Einführung einer funktionellen Gruppe in 4-Stellung des 1,2,3,4-Tetrahydrochinolins.

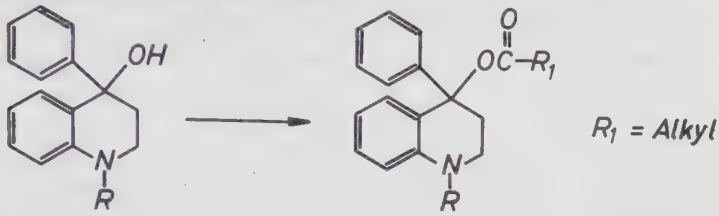
Wie bereits erwähnt, sollten sich Verbindungen der gewünschten Art durch Umsetzung von solchen 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinderivaten darstellen lassen, die in 4-Stellung eine entsprechende, hierfür geeignete funktionelle Gruppe tragen. Einen Hinweis für diese Reaktionsmöglichkeit haben die Arbeiten von HUISMANN und Mitarbeiter (s. o.) und SMITH und Mitarbeiter (s. o.) ergeben, denen zufolge sich am Stickstoff acyliertes 7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) mit Vinylbromid in einer Grignard-Reaktion zum entsprechenden 4-Vinyl-4-hydroxy-Derivat umsetzen läßt. Eine analoge Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid läßt ein 4-Phenyl-4-hydroxy-Derivat erwarten, dessen Hydroxylgruppe geeignet sein sollte, in Folgereaktionen andere funktionelle Gruppen von der oben angegebenen Art an dieser Stelle in das Molekül einzuführen und damit Verbindungen des gewünschten Typs herzustellen.



Ein Vergleich des 4-Phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolins mit dem formal zu einem Tetrahydrochinolinderivat zyklisierten Detigon(R) zeigt, daß auf gleiche Weise sich das entsprechende ortho-Chlorderivat herstellen lassen sollte.



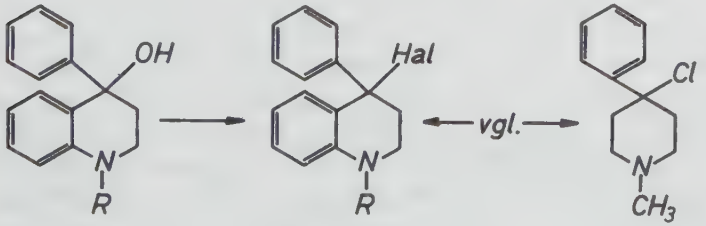
Eine Veresterung des 4-Phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolinderivates mit Essigsäure, Propionsäure oder Buttersäure würde zu den pethidinanalogen Verbindungen mit umgekehrter Estergruppierung führen:



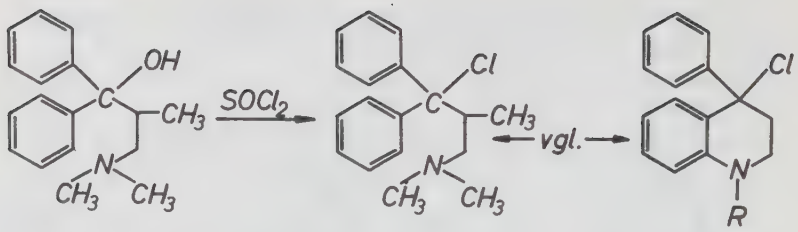
Verbindungen dieser Art sollten sich entsprechend den von JENSEN und Mitarbeiter (16) für 1-Methyl-4-phenyl-piperidinol-(4) beschriebenen Estern darstellen lassen.

Ein Austausch der Hydroxylgruppe in 4-Phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolinderivaten gegen die Nitrilgruppe über die entsprechende Halogenverbindung sollte eine Möglichkeit beinhalten, zu den Pethidin- und Methadon-analogen Verbindungen zu gelangen.

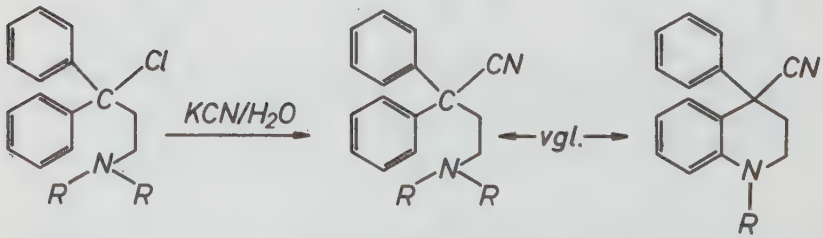
Ein Austausch der in 4-Stellung befindlichen Hydroxylgruppe gegen Halogen dürfte möglich sein, da Mc ELVAIN und SAFRANSKI Jr. (17) das strukturähnliche 1-Methyl-4-phenyl-4-hydroxy-piperidin in die entsprechende, wenn auch nicht sehr beständige 4-Brom bzw. 4-Chlorverbindung überführen konnten.



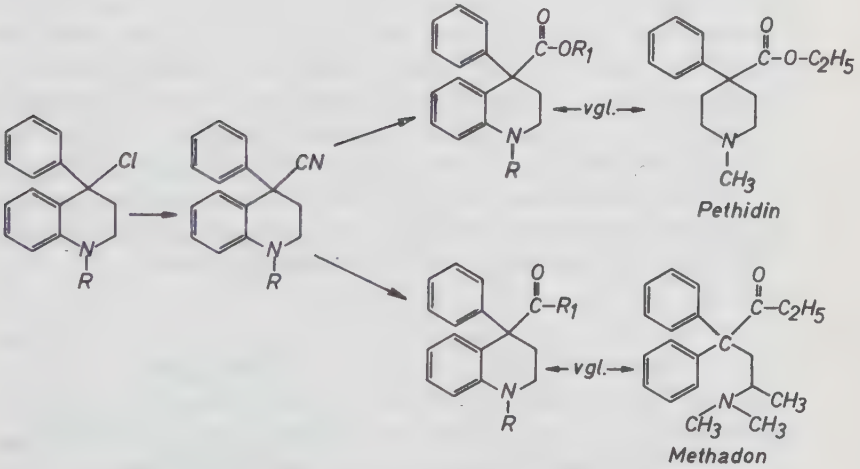
KJAER und PETERSEN (18) konnten das ebenfalls strukturähnliche N,N,2-Trimethyl-3,3-diphenyl-3-hydroxy-propylamin mittels Thionylchlorid in die entsprechende 3-Chlorverbindung überführen, die beständig ist.



Bekanntlich lassen sich Alkylhalogenide mit Kaliumcyanid zu den entsprechenden Nitrilen umsetzen. Während primäre und sekundäre Alkylhalogenide meist in glatter Reaktion mit Kalium- oder Natriumcyanid reagieren, kommt es bei tertiären Halogeniden unter Halogenwasserstoffabspaltung zu Alkenbildung. Ein 4-Chlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinderivat stellt auch ein tertiäres Alkylhalogenid dar, so daß bei der Umsetzung mit Cyaniden eventuell mit einer Halogenwasserstoffabspaltung gerechnet werden muß. Diese mögliche Halogenwasserstoffabspaltung sollte die in obigem Sinn notwendige Reaktion nicht allzufraglich erscheinen lassen, nachdem KAWABATA und Mitarbeiter (19) das einem 4-Phenyl-4-halogen-1,2,3,4-tetrahydrochinolinderivat strukturähnliche 3-Chlor-3,3-diphenyl-N,N-dialkylpropylamin mit Kaliumcyanid in wässriger Lösung bei guter Ausbeute in das entsprechende Nitril überführen konnten.



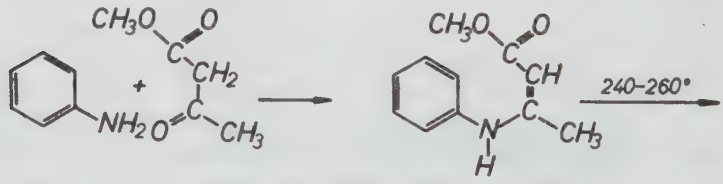
Ein erfolgreicher Austausch des in 4-Stellung von 4-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinderivaten befindlichen Halogenatoms gegen eine Nitrilgruppe würde nach deren Umwandlung in eine Carbalkoxy- bzw. Acylgruppe die Darstellung der Pethidin- bzw. Methadon-analogen Verbindungen erschließen.



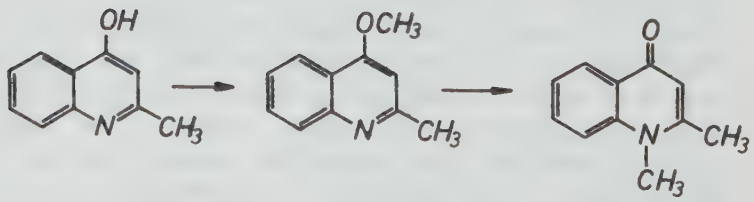
Da ein formaler Ringschluß des Methadons zu einem 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinderivat führt, das gleichzeitig gewisse strukturelle Beziehungen zum Pethidin aufweist, wurde wegen der dem Pethidin in 2-Stellung fehlenden Methylgruppe im Rahmen dieser Arbeit insofern eine Beschränkung vorgenommen, als bei den Versuchen zur direkten Substitution des Tetrahydrochinolinringsystems von dem 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) ausgegangen wird, während die direkt zum Endprodukt zu zyklisierenden Verbindungen stets so substituiert sein werden, daß das entsprechende Tetrahydrochinolinderivat in 2-Stellung unsubstituiert bleibt. In der sogenannten Substitutionsreihe sind demnach die strukturellen Beziehungen zum Methadon, in der sogenannten Zyklisierungsreihe solche zum Pethidin maßgebend.

a) Darstellung von 1,2-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) bzw. 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) als Ausgangsmaterialien.

Da Methadon und Pethidin N-Methyl-Verbindungen darstellen, war es deshalb naheliegend, in erster Linie die Darstellung der entsprechenden N-Methyl-Derivate des 1,2,3,4-Tetrahydrochinolins zu versuchen. Das als Ausgangsmaterial für die sogenannte Substitutionsreihe deshalb erforderliche 1,2-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) ist von CONRAD und LIMPACH (20) beschrieben worden. Es werden hiernach äquimolekulare Mengen Anilin und Acetessigsäuremethylester zunächst zum β-Phenylamino-crotonsäuremethylester kondensiert, der bei raschem Erhitzen auf 240 - 260° zum 2-Methyl-4-hydroxy-chinolin zyklisiert. Nach Überführung dieser Verbindung in das entsprechende, von MEYER (21) beschriebene 4-Methoxy-Derivat mittels Diazomethan erfolgt Umlagerung im Bombenrohr bei 315° zum 1,2-Dimethyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin.



ß-Anilino-crotonsäure-methylester



2-Methyl-4-hydroxy-chinolin

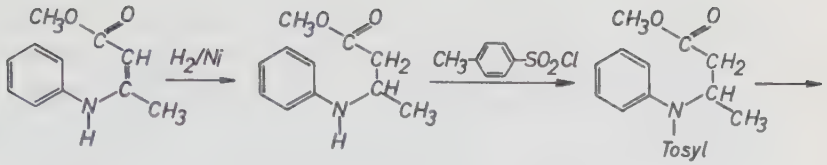
2-Methyl-4-methoxy-chinolin

1,2-Dimethyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin

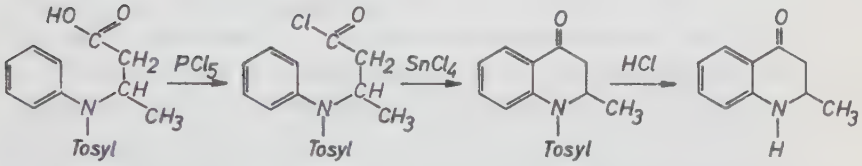
Während die einzelnen Vorstufen bis zum 2-Methyl-4-methoxychinolin sich mit relativ guten Ausbeuten darstellen ließen, war die anschließende Umlagerung zum 1,2-Dimethyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin zunächst unbefriedigend, da die Ausbeute nur etwa 8 % d. Th. betrug. Durch systematische Untersuchungen dieser Umlagerungsreaktion in Abhängigkeit von Temperatur und Reaktionsdauer konnte im Rahmen dieser Arbeit die Ausbeute des als Ausgangsmaterial für die Darstellung von 1,2-Dimethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinderivaten-(4) erforderlichen 1,2-Dimethyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolins auf 55 - 60 % d. Th. gesteigert werden. Diese Untersuchungen haben ergeben, daß die Umlagerung bei der literaturmäßig angegebenen Temperatur von 315° bereits wieder rückläufig zu sein scheint, da bei höheren Temperaturen (>320°) praktisch nur Ausgangsmaterial resultiert, während bei einer Temperatur von 310 - 315° das 2-Methyl-4-methoxychinolin zu etwa 8 %, bei einer solchen von nur 305- 310° dagegen zu 55 - 60 % umgelagert wird. In gleicher Weise ist die Reaktionszeit von Wichtigkeit. Optimale Versuchsbedingungen liegen für die Umlagerung von 2-Methyl-4-methoxychinolin dann vor, wenn nur 5 Minuten lang auf 305 - 310° erhitzt wird. Die Über-alles-Ausbeute der über vier Zwischenstufen verlaufenden Darstellung von 1,2-Dimethyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin betrug trotzdem nur etwa 10 %, so daß es zweckmäßig erschien, eine als Ausgangsmaterial erforderliche Verbindung auf anderem Wege mit besseren Ausbeuten darzustellen, zumal die Überführung in das 1,2-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-(4) noch zwei weitere Reaktionsstufen erforderlich gemacht hätte. Bei günstigeren Ausbeuteverhältnissen hätte das Umlagerungsprodukt erst zum 1,2-Dimethyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin reduziert werden müssen, das analog einer von COLLINS (10) für 1-Äthyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin angegebenen Methode mit Cyclohexanon/Aluminiumisopropylat zum 1,2-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) zu dehydrieren gewesen wäre.

Der ungünstigen Ausbeuteverhältnisse wegen wurde deshalb von der präparativen Gewinnung des 1,2-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) auf diesem Wege abgesehen, und statt dessen die Darstellung der entsprechenden am Stickstoff nicht methylierten Verbindung versucht, für die sich eine von JOHNSON und Mitarbeiter (22) angegebene Synthese des 1,2,3,4-Tetrahydrochinolon-(4) eignen sollte. Ausgehend von Anilin und Acrylsäuremethylester wird zunächst β-Anilinopropionsäuremethylester erhalten, der sich nach Tosylierung, Verseifung der Estergruppierung, Behandlung mit Phosphorpentachlorid-Zinntetrachlorid zum N-Tosyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) in einer Über-alles-Ausbeute von 85 % d. Th. zyklisieren läßt. Die Abspaltung des Tosylrestes mittels Eisessig/Chlorwasserstoff führte in nahezu theoretischer Ausbeute zum 1,2,3,4-Tetrahydrochinolon-(4). Ein in 2- und 6-Stellung Methyl-substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydrochinolon-(4) wurde von PHILLAMY und Mitarbeitern (23) erhalten, die nach der von Johnson et al. angegebenen Methode p-Toluidin und Crotonsäuremethylester zum β-Toluidino-buttersäureester kondensierten und diesen in gleicher Weise zu dem entsprechenden 1,2,3,4-Tetrahydrochinolon-(4)-Derivat zyklisierten.

Bei der oben angeführten Umsetzung von Anilin mit Acetessigester entsteht als Kondensationsprodukt β-Anilino-crotonsäuremethylester, der sich zum entsprechenden Buttersäurederivat reduzieren lassen sollte. Hydrierungsversuche mit Raney-Nickel als Katalysator in Methanol als Lösungsmittel verliefen erfolgreich und führten in glatter Reaktion zum β-Anilino-buttersäuremethylester, der sich nach der von Johnson et al. angegebenen Methode zum gewünschten 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) zyklisieren ließ. Die einzelnen Reaktionsstufen sind nachstehend formuliert:



(Ausbeute: 98 % d.Th.) II (Ausbeute: 85 % d.Th.)

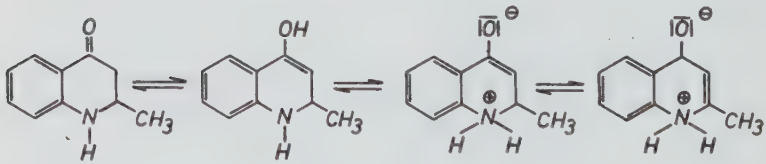


III (Ausbeute: 85,5 % d.Th.) IV (Ausbeute: 55,2 % d.Th.) V (Ausbeute: 95,1 % d.Th.)

Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist, daß die Hydrolyse des β-(N-p-Tosyl)-anilino-buttersäuremethylesters nicht in üblicher Weise mit wässriger alkoholischer Kalilauge auszuführen ist, sondern mit verdünnter Salzsäure in der Siedehitze, da sonst, wie Johnson et al. festgestellt haben, β-Elimination unter Bildung von p-Toluolsulfoanilid überwiegt,und die Ausbeute an β-(N-p-Tosyl)-anilino-buttersäure stark reduziert wird. Weiter ist zu erwähnen, daß die Zyklisierung der β-(N-p-Tosyl)-anilino-buttersäure zum N-Tosyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) nur mit einer Ausbeute von etwa 55 % zu erreichen ist, während Johnson et al. die β-(N-p-Tosyl)-anilinopropionsäure in 95%iger Ausbeute zum N-p-Tosyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) zyklisieren konnten. Die Zyklisierbarkeit scheint also nicht unwesentlich von der Kettenlänge β-substituierter aliphatischer Carbonsäuren abzuhängen. Da die Zyklisierbarkeit einer Friedel-Crafts-Reaktion gleichkommt und bei der Verwendung von Benzol als Lösungsmittel sich die Bildung eines Propiophenonderivates nicht ausschließen läßt, wurden auch entsprechende Versuche unter Verwendung von Schwefelkoh-

lenstoff als Lösungsmittel ausgeführt. Änderungen dieser Art, wie auch solche bezüglich Reaktionsdauer und Reaktionstemperatur, führten zu keiner Ausbeuteverbesserung. Die Zyklisierung gelang außerdem nur in Form der N-Tosylverbindung. Versuche mit der entsprechenden ebenfalls dargestellten N-Acetyl- bzw. N-Benzoylverbindung verliefen ohne den gewünschten Erfolg. In diesem Zusammenhang ergibt sich eine bemerkenswerte Parallele zu den Arbeiten von ELDERFIELD und MAGGIOLO (24), die β-(p-Chlor)-anilino-buttersäure nur als N-Tosylverbindung mittels Phosphorpentoxyd zum N-Tosyl-2-methyl-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) zyklisieren konnten. Der Tosylrest beeinflußt also zwei Reaktionen mit unterschiedlichem Reaktionsmechanismus gleichsinnig.

Das nach der Enttosylierung erhaltene, bisher nicht bekannte 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) ist eine beständige, in gelbgrünen Nadeln kristallisierende Verbindung (V) vom Schmelzpunkt 100 - 102°, deren Farbe in ähnlicher Weise einer tautomeren Form mit Chinoidstruktur zuzuschreiben sein wird, wie ELDERFIELD und MAGGIOLO (24) es bei dem von ihnen dargestellten kanariengelb gefärbten 2-Methyl-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) getan haben. Eine ätherische Lösung von Verbindung V zeigt eine leichte blaue Fluoreszenz.



V.

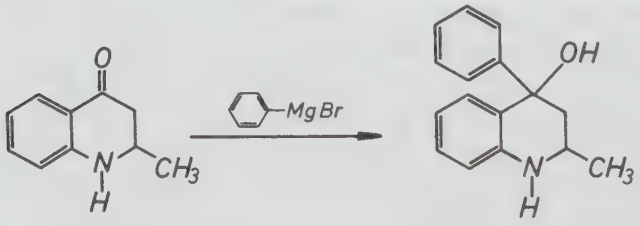
Durch Elementaranalyse wurde die Summenformel von $C_{10}H_{11}NO$ bestätigt.

Das 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) (V) ging keine Farbreaktion mit Nitroprussidnatrium/Acetaldenyd ein und zeigte somit kein für sekundäre Amine charakteristisches Verhalten. Die angenommene Struktur sollte aber deshalb nicht fraglich erscheinen, da auch bei N-Methylanilin die für sekundäre Amine charakteristische Farbreaktion ausbleibt. Ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmelzpunkt 271 - 272° wurde erhalten und sei zur weiteren Charakterisierung dieser bisher unbekannten Verbindung angeführt.

Da Methadon, Pethidin und ähnliche Verbindungen stets N-Methyl-Verbindungen darstellen, wurden Versuche durchgeführt, das auf obigem Wege dargestellte 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) vor seinen weiteren Umsetzungen am Stickstoff zu methylieren. Versuche mit Dimethylsulfat oder Methyljodid unter normalen Bedingungen verliefen praktisch ohne jeden Erfolg, d. h. es konnte jeweils nur unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Lediglich bei der Umsetzung mit Methyljodid im Bombenrohr bei 150° wurde in kleiner Menge ein in Wasser unlösliches öliges Produkt erhalten, das nur als 2,4-Dinitrophenylhydrazon (Fp. 216 - 218°) kristallisiert werden konnte; dieses war von dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Ausgangsmaterials (Fp. 271 - 272°) eindeutig verschieden und konnte somit das 2,4-Dinitrophenylhydrazon der gesuchten N-Methylverbindung sein. Der geringen Ausbeute wegen schien diese Methode für die präparative Gewinnung des 1,2-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) jedoch wenig geeignet zu sein. In diesem Zusammenhang sei schließlich noch vermerkt, daß COLLINS (10) das unsubstituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolon-(4) am Stickstoff auf direktem Wege nicht alkylieren konnte. Lediglich eine Äthylsubstitution am Stickstoffatom war von ihm über die N-Acetylverbindung zu erreichen gewesen; nach Reduktion mit $LiAlH_4$ zum N-Äthyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin ließ dieses sich durch anschließende Behandlung mit Cyclohexanon/Aluminiumisopropylat in N-Äthyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) überführen. Da 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) sich am Stickstoff nur erschwert methylieren ließ, blieb vorerst keine andere Möglichkeit, als diese Verbindung als solche für die vorgesehenen Folgereaktionen einzusetzen, und anschließend eine N-Methylierung erneut zu versuchen.

b) Versuche zur Darstellung und Charakterisierung des 2-Methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolins und seiner Derivate.

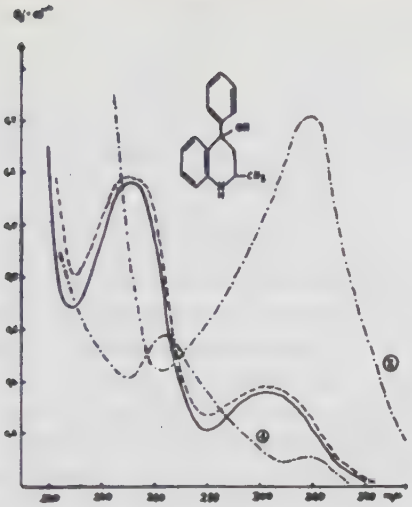
Die Darstellung eines 2-Methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinderivates, das in 4-Stellung zusätzlich einen für weitere Reaktionen geeigneten Substituenten aufweist, wurde durch direkte Umsetzung des 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) mit Brombenzol in einer Grignard-Reaktion zu erreichen versucht:



V VI

Das hierbei erhaltene Reaktionsprodukt ist eine in Wasser unlösliche, in verdünnter Salzsäure gut lösliche kristalline Verbindung (VI) vom Schmelzpunkt 190 - 191°. Das UV-Spektrum von Verbindung VI läßt erkennen, daß die Verbindung in saurer Lösung offenbar nicht beständig ist, da das UV-Spektrum unmittelbar nach Herstellung der sauren Lösung wesentlich von dem nach 24-stündigem Stehen der gleichen Lösung erhältlichen Spektrum differiert (s. UV-Spektrum Nr. 1):

UV-Spektrum Nr. 1



2-Methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin
Konzentration: 7.10^{-5} mol/l Lösungsmittel: Methanol

_____ neutrale Lösung
- - - - - - - alkalische Lösung
-.-.-.-.-.-.- saure Lösung 1 sofort nach der Herstellung
2 nach 24stündigem Stehen
Konz.: $4,2.10^{-5}$ mol/l

Die Elementaranalyse dieser bisher unbekannten Verbindung bestätigt die Summenformel von $C_{16}H_{17}NO$. Ausgangsmaterial und Verbindung VI wurden außerdem dünnschichtchromatographisch charakterisiert. Sie unterscheiden sich deutlich in ihren Rf-Werten sowie in ihrer Anfärbbarkeit mit Dragendorffs-Reagenz:

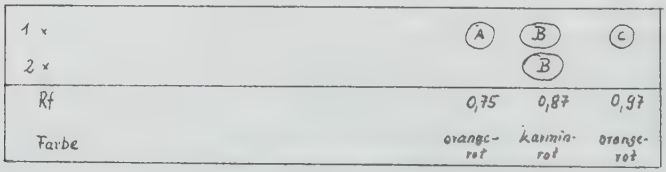
	Rf-Werte	UV	TL	TL*
2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4)	0,55	grün	gelb	gelblich
2-Methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin	0,48	--	farblos	orange

DC-Bedingungen: Kieselgel-G-Platten
Fließmittel: Chloroform
Steighöhe: 13,5 cm
Sprühreagenz: Dragendorffs-Reagenz
TL = Farbe im Tageslicht sofort nach dem Besprühen
TL* = Farbe im Tageslicht 5 Stunden nach dem Besprühen

Da DOEBNER und v. MILLER (25) das 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin durch einfaches Erwärmen mit Methyljodid, KOENIGS und MEIMBERG (6) das 4-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin bereits bei Raumtemperatur unter sonst gleichen Bedingungen in die entsprechenden N-Methylverbindungen überführen konnten, war es naheliegend, auch eine N-Methylierung des 2-Methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolins zu versuchen, nachdem das Ausgangsmaterial als solches sich nicht hatte methylieren lassen.

Papierchromatographisch konnte zunächst gezeigt werden, daß Verbindung VI beim Behandeln mit Dimethylsulfat in Dioxan/Natronlauge bei Raumtemperatur und anschließendem halbstündigem Erhitzen ein aus drei Komponenten bestehendes öliges Produkt entstehen läßt (vergleiche Chromatogrammskizze Nr. 1):

Chromatogrammskizze Nr. 1



PC-Bedingungen: Papiersorte: Schleicher & Schüll Nr. 2043a
Fließmittel: n-Butanol-Eisessig-Wasser (4:1:5)
Methode: aufsteigend
Steighöhe: 23 cm
Sprühreagenz: Dragendorffs-Reagenz
1 öliges Produkt
2 Ausgangsmaterial

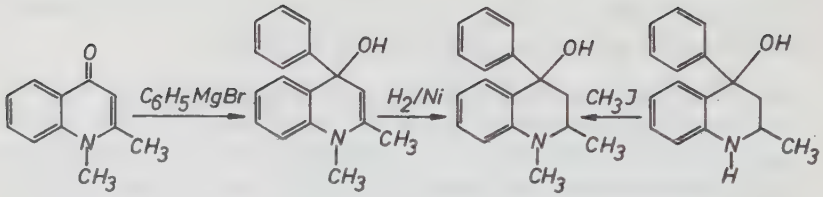
Eine erneute Methylierung des öligen Produktes unter sonst gleichen Bedingungen ergab, daß auf dem Papierchromatogramm die Komponente A flächenmäßig die Komponente B deutlich übertraf, so daß

angenommen werden kann, daß Komponente A das eigentliche Methylierungsprodukt darstellt. Es war jedoch nicht möglich gewesen, ein kristallines Produkt hierbei zu erfassen.

Eine Methylierung mit Methyljodid in Methanol und in Gegenwart der äquivalenten Menge Natriummethylat führte zu einem ähnlichen Ergebnis. Methylierungsversuche mit Methyljodid in Gegenwart von Kaliumcarbonat führten schließlich zu einem aus Aceton in grünen Nadeln kristallisierenden Produkt vom Schmelzpunkt 198 - 200°. Die Verbindung ist allerdings nur in kristalliner Form beständig, eine methanolische Lösung färbt sich bereits beim Stehen an der Luft oder nach Zusatz von etwas Natronlauge intensiv grün.

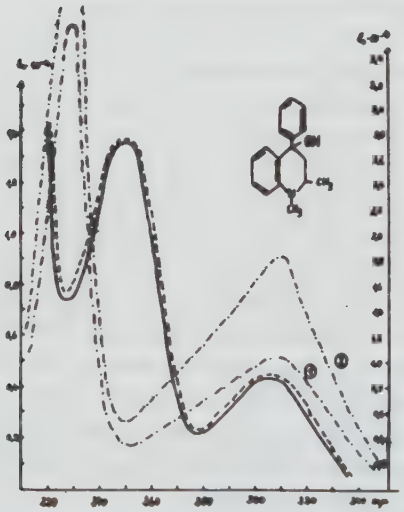
Ob es sich bei diesem Reaktionsprodukt tatsächlich um die gewünschte N-Methylverbindung handeln konnte, wurde durch Umsetzen des bereits erwähnten 1,2-Dimethyl-1,4-dihydrochinolon-(4) (vgl. S. 15) mit Phenylmagnesiumbromid zu beweisen versucht. Diese Grignard-Reaktion führte zu einer aus Methanol/Äther kristallisierbaren Verbindung vom Schmelzpunkt 220 - 222°, bei der es sich um das 1,2-Dimethyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,4-dihydrochinolin handeln sollte. Eine Hydrierung dieser Verbindung bei Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator führte nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff ebenfalls zu einer Verbindung (I) mit einem Rf-Wert von 0,75 (= Flecke A), so daß bei obigem Methylierungsversuch sich tatsächlich die N-Methylverbindung gebildet haben mußte. Auch in den übrigen Eigenschaften unterschied sich das Hydrierungsprodukt nicht von obigem Methylierungsprodukt .

Das UV-Spektrum der N-Methylverbindung ist in neutraler und alkalisch-wässriger Lösung von dem der am Stickstoff nicht methylierten Verbindung VI nur unwesentlich verschieden. In saurer Lösung hingegen unterscheidet sich die N-Methylverbindung unmittelbar nach ihrer Auflösung deutlich von der am Stickstoff nicht methylierten Verbindung, unterliegt aber bei längerem Stehen offenbar einer gleichartigen Veränderung (s. UV-Spektrum Nr. 2):



VI.

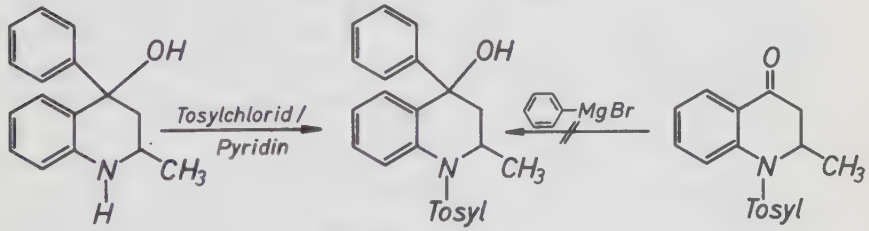
UV-Spektrum Nr. 2



1,2-Dimethyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin
Konzentration: $6{,}9.10^{-5}$ mol/l Lösungsmittel : Methanol

_____ neutrale Lösung
---------- alkalische Lösung
-.-.-.-.-.- saure Lösung 1 sofort nach der Herstellung } ε_o linke Ordinate.
2 nach fünfstündigem Stehen } ε_o rechte Ordinate.

Da eine Methylierung am Stickstoff zwar möglich, in präparativer Hinsicht jedoch wegen zu geringer Ausbeute unbefriedigend war, schien es sinnvoll zu sein, das Stickstoffatom mit einer für Folgereaktionen geeigneten Gruppe so zu schützen, daß eine Abspaltung an späterer Stelle wieder möglich ist. Es wurde deshalb eine Tosylierung des 2-Methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolins durch Umsetzung mit der äquivalenten Menge Tosylchlorid versucht. Es wurde in glatter Reaktion eine Tosylverbindung (VII) vom Schmelzpunkt 193 - 195° erhalten, bei der es sich wegen der Unlöslichkeit in Mineralsäuren um die N-Tosylverbindung und nicht um die O-Tosylverbindung handeln mußte, wie auch an späterer Stelle noch gezeigt werden wird (s. u.).



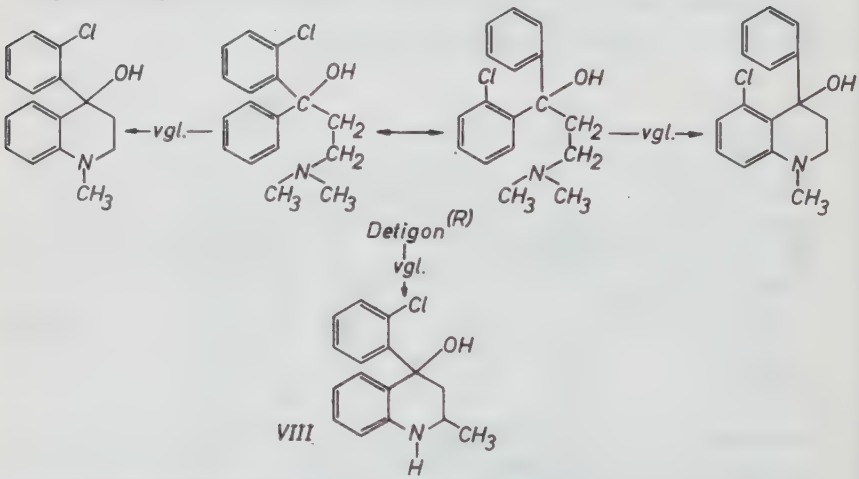
VI VII

Versuche, N-Tosyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) in einer Grignard-Reaktion direkt in N-Tosyl-2-methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin überzuführen, verliefen erfolglos. Nach üblicher Aufarbeitung wurde unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen und außerdem Diphenyl isoliert, das bei einer Grignard-Reaktion mit Brombenzol meist als Nebenprodukt erhalten wird.

Zusammenfassend sei festgestellt, daß die Nucleophilität des Stickstoffatoms im 2-Methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin gegenüber Tosylchlorid/Pyridin deutlich größer ist als gegenüber Methyljodid/Natriummethylat bzw. Kaliumcarbonat oder Dimethylsulfat/Natronlauge, da nur mit Tosylchlorid eine Substitution am Stickstoffatom in glatter Reaktion zu erreichen gewesen ist. Einen Hinweis für eine erschwerte Substitution am Stickstoffatom mag die unterschiedliche Löslichkeit

des Ausgangsmaterials VI in Salzsäure und die damit in Zusammenhang stehende geringe Basizität des Stickstoffatoms geben; Verbindung VI ist nämlich in 1-n-Salzsäure ziemlich schwer löslich, in 3-n-Salzsäure gut löslich.

Ein formaler Ringschluß des Detigons(R), 1-(o-Chlorphenyl)-1-phenyl-3-dimethylaminopropanol-(1), zu einem Tetrahydrochinolinderivat läßt zwei isomere Verbindungen erwarten, die beide strukturelle Beziehungen zu dem oben dargestellten 2-Methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin(VI) aufweisen, wie folgende Gegenüberstellung deutlich werden läßt:

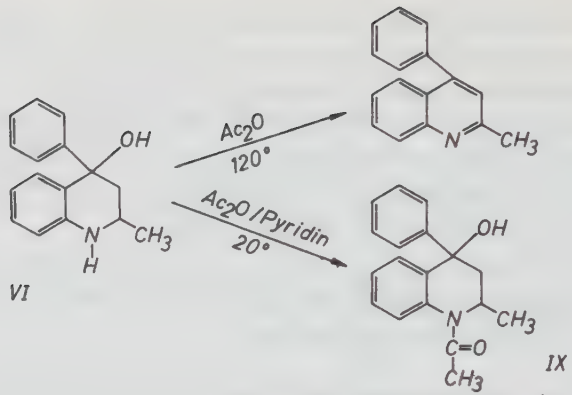


Das 4-(o-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolinderivat, eines der beiden möglichen Isomeren, sollte sich auf gleiche Weise wie die halogenfreie Verbindung darstellen lassen, nachdem m-Bromchlorbenzol entsprechend den von OVERBERGER und Mitarbeiter (26) gemachten Angaben bei einer Grignardierung mit dem Bromatom in die Reaktion eingeht, so daß das entsprechende m-Chlorderivat resultiert. Versuche, das 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) in einer Grignardreaktion mit o-Chlorbrombenzol umzusetzen, verliefen erfolgreich. Das erhaltene Reaktionsprodukt (VIII) war nach wiederholtem Umkristallisieren dünnschichtchromatographisch einheitlich und die Elementaranalyse bestätigte die erwartete Zusammensetzung. Von der Darstellung des anderen Isomeren wurde abgesehen; das als Ausgangsmaterial hierfür erforderliche 5-Chlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) wäre zwar bei einem analogen Ringschluß

der β-(m-Chloranilino)-buttersäure zu erwarten gewesen. Ebensogut ist aber bei der Zyklisierung dieser Verbindung die Bildung des 7-Chlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) denkbar, so daß nach weiterer Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid nicht mit Sicherheit hätte gesagt werden können, ob es sich dabei tatsächlich um das Detigon-Analogon handelt oder um ein Stellungsisomeres bezüglich des Halogenatoms.

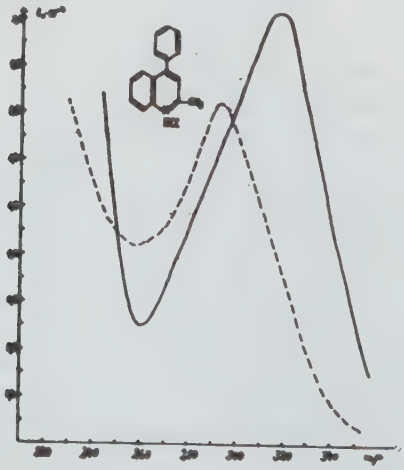
c) Versuche zur Darstellung von 2-Methyl-4-phenyl-4-acyloxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin.

Jensen et al. haben gezeigt, daß die sogenannten umgekehrten Ester des Pethidins toxischer und analgetisch wirksamer als Pethidin selbst sind. Der Propionsäureester des N-Methyl-4-phenyl-4-hydroxypiperidins soll in der Esterreihe der am stärksten analgetisch wirksame Ester sein. Es war deshalb naheliegend, die Darstellung von Estern des 2-Methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolins ebenfalls zu versuchen. Bei der Behandlung dieser Verbindung mit Acetanhydrid unter Rückfluß wurde eine sauerstofffreie kristalline Verbindung vom Schmelzpunkt 94 - 96° erhalten, bei der es sich um das 4-Phenylchinaldin (Lit. Fp. 95°) handelt. An Stelle der gewünschten Acetylierung war offenbar Dehydratisierung und Dehydrierung zum Chinolinringsystem eingetreten. ELDERFIELD und MAGGIOLO (24) machten eine ähnliche Beobachtung beim Erwärmen von 2-Methyl-6-chlor-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin mit Salzsäure; unter Wasserabspaltung und Disproportionierung entstand 2-Methyl-6-chlor-chinolin und 2-Methyl-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin. Bei obigem Acetylierungsversuch konnte nur das 4-Phenylchinaldin isoliert werden. Wird die Acetylierung von Verbindung VI unter schonenden Bedingungen bei Raumtemperatur in Acetanhydrid/Pyridin durchgeführt, wird ein Monoacetylderivat (IX) vom Schmelzpunkt 129 - 131° erhalten, bei dem es sich um N-Acetyl-2-methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin handeln muß, da das Acetylderivat in Mineralsäuren unlöslich ist. Von einer weiteren Acetylierung dieser Verbindung zu einem Diacetylderivat wurde abgesehen, da die entsprechende N-Tosylverbindung sich an der in 4-Stellung befindlichen Hydroxylgruppe nicht acetylieren läßt (s. u.).



Das UV-Spektrum von 4-Phenylchinaldin-hydrochlorid (s. UV-Spektrum Nr. 3) zeigt eine auffallende Ähnlichkeit mit dem UV-Spektrum von 2-Methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin nach längerer Einwirkung von Salzsäure (vgl. Spektrum Nr. 1 S. 22), so daß angenommen werden kann, daß letztere Verbindung in Gegenwart von H-Ionen bereits zur Dehydratisierung und Dehydrierung neigt.

UV-Spektrum Nr. 3



4-Phenylchinaldinhydrochlorid:
Konzentration: $3{,}9.10^{-5}$ mol/l Lösungsmittel: Methanol
_____ neutrale Lösung
----------- alkalische Lösung

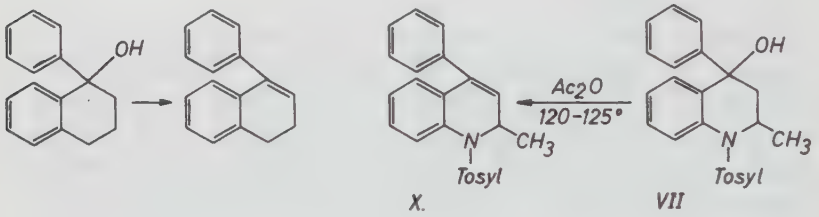
Um einer Aromatisierung zum Chinolinringsystem vorzubeugen, wurde für eine Acetylierung der in 4-Stellung befindlichen Hydroxylgruppe das 2-Methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin als N-Tosylderivat (VII) eingesetzt. Hierbei wurde lediglich eine um ein Mol Wasser ärmere Verbindung (X) vom Schmelzpunkt 159 - 160° erhalten. Die in 4-Stellung der Verbindung VII befindliche Hydroxylgruppe läßt sich also nicht acetylieren, sondern wird zum N-Tosyl-2-methyl-4-phenyl-1,2-dihydrochinolin dehydratisiert. Eine Aromatisierung zum Chinolinderivat ist hier nicht möglich, da das Stickstoffatom einen Substituenten trägt (s. S. 31).
Zusammenfassend sei festgestellt, daß 2-Methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin nur am Stickstoff unter schonenden Bedingungen acylierbar ist. Eine Veresterung der in 4-Stellung befindlichen Hydroxylgruppe ist wegen der großen Neigung zur Dehydratisierung nicht möglich. Das dünnschichtchromatographische Verhalten der Verbindungen VII und X ist nachstehend wiedergegeben:

	Rf	UV	Farbe TL
N-Tosyl-2-methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (VII)	0,21	--	orange
N-Tosyl-2-methyl-4-phenyl-1,2-dihydrochinolin (X)	0,73	--	orange

DC-Bedingungen: Kieselgel-G-Platten
Fließmittel: Chloroform
Laufstrecke: 11,7 cm
Sprühreagenz: Dragendorffs-Reagenz

Die Neigung zur Dehydratisierung ist offenbar bei 4-Phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolinderivaten größer als bei den strukturähnlichen 4-Phenyl-4-hydroxy-piperidinderivaten, die sich nach den Arbeiten von JENSEN et al. (16) mit Säurechloriden in die entsprechenden Ester überführen lassen; die hierzu isomeren 3-Phenyl-3-hydroxyderivate lassen sich nur noch unter ganz bestimmten Bedingungen acetylieren. ISELIN und HOFFMANN (27) haben in diesem Zusammenhang gefunden, daß mit Acetanhydrid eine Veresterung der Hydroxylgruppe noch zu er-

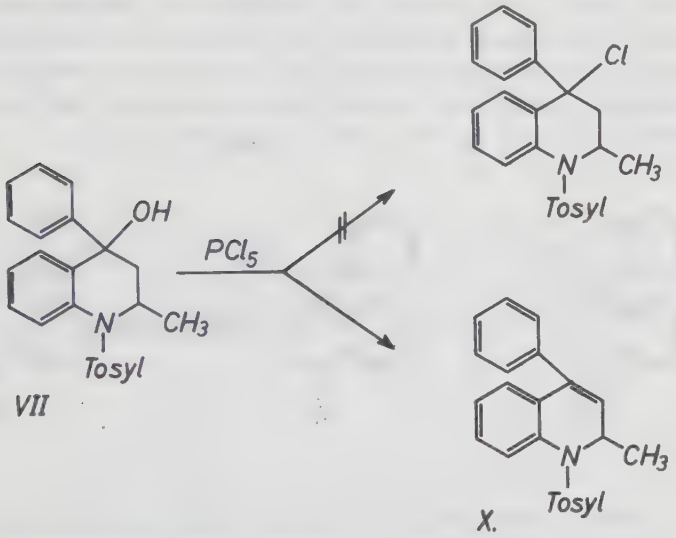
reichen ist, während mit Acetylchlorid eine Dehydratisierung eintritt.
Ein völlig gleichartiges Verhalten wie obige 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinderivate zeigt das 4-Phenyl-4-hydroxy-tetralin, das beim Behandeln mit Acetanhydrid unter Wasserabspaltung 4-Phenyl-1,2-dihydronaphthalin entstehen läßt (28). Eine Dehydratisierung ist dann offenbar sehr begünstigt, wenn die Hydroxylgruppe nach Wasserabspaltung eine Doppelbindung entstehen läßt, die in Konjugation zu zwei Phenylkernen steht. Eine Veresterung der Hydroxylgruppe ist deshalb gar nicht möglich.



d) Versuche zur Darstellung von 2-Methyl-4-phenyl-4-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin.

Versuche, das 2-Methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin in die entsprechende 4-Chlorverbindung überzuführen, und damit die Möglichkeit zur Darstellung von in 4-Stellung carboxylierten oder acylierten Verbindungen zu erschließen, schlugen fehl. Bei der Behandlung von 2-Methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin mit Chlorwasserstoff in wasserfreiem Chloroform war nicht die gewünschte 4-Chlorverbindung, sondern eine Verbindung vom Schmelzpunkt 94 - 96° entstanden, die sich als identisch mit 4-Phenylchinaldin erwies. Es mußte also auch hierbei Dehydratisierung bzw. Abspaltung von Chlorwasserstoff und anschließende Dehydrierung eingetreten sein. Das infolge Disproportionierung ebenfalls zu erwartende 2-Methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin konnte nicht kristallin isoliert werden.
In einem weiteren Versuch wurde geprüft, ob die Aromatisierungstendenz dieser Verbindungen eventuell mitverantwortlich

ist für die leichte Dehydratisierung bzw. Abspaltung von Chlorwasserstoff. Zu diesem Zweck wurde das entsprechende N-Tosylat in Benzol mit PCl_5 behandelt; die N-Tosylverbindung kann nur ein 4-Chlor- oder ein 3,4-Dehydroderivat entstehen lassen, eine Aromatisierung ist durch die Substitution am Stickstoffatom ausgeschlossen.

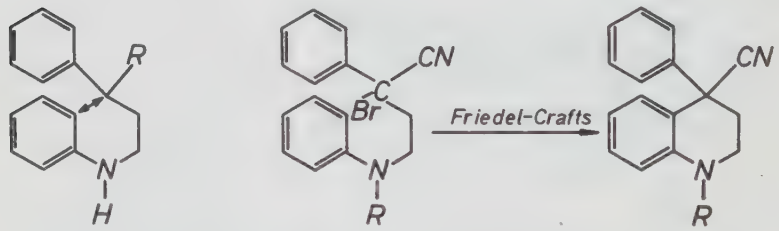


VII X.

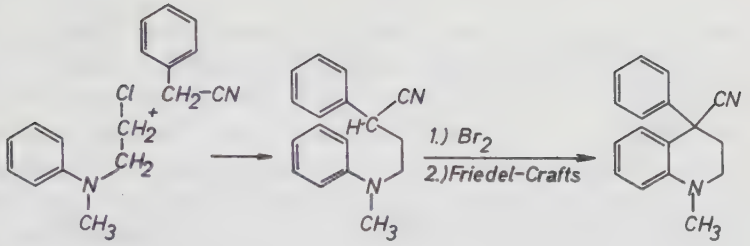
An Stelle der erwarteten 4-Chlorverbindung konnte aus dem Reaktionsgemisch die gleiche Verbindung wie bei den Acetylierungsversuchen isoliert werden, nämlich das N-Tosyl-2-methyl-4-phenyl-1,2-dihydrochinolin. Damit dürfte hinreichend bewiesen sein, daß 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(4) als Ausgangsmaterial für die Darstellung von Methadon- und Pethidin-ähnlichen 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinderivaten nicht geeignet ist.

II Versuche zur Darstellung von α-Phenyl-γ-anilino-butyronitril- bzw. -buttersäurederivaten und deren Zyklisierung zu 4-Phenyl-4-R-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (R = -CN; - $COOC_2H_5$).

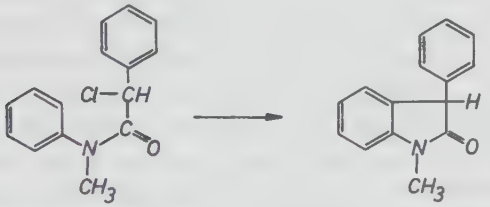
Die Darstellung von in 4-Stellung disubstituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinderivaten sollte, wie eingangs bereits erwähnt wurde, auch durch direkte Zyklisierung von geeigneten offenkettigen Verbindungen zum Endprodukt zu erreichen sein. Nachstehendes Formelschema mag zunächst einmal eine dieser möglichen Ringschlußreaktionen verdeutlichen, wie sie in dem Reaktionsschema auf Seite 10 zum Ausdruck gebracht wurden:



Ein α-Phenyl-γ-anilino-butyronitril kann als ein α-alkyliertes Phenylacetonitril aufgefaßt werden. Phenylacetonitril ist einer elektrophilen Substitution am α-Kohlenstoffatom in unterschiedlicher Weise zugänglich. Eine Alkylierung ist an dieser Stelle mit Alkylhalogeniden in Gegenwart von Natriumamid zu erreichen. In der Literatur finden sich zahlreiche Beispiele hierfür. Eine Arylierung des α-Kohlenstoffatoms ist in der Weise zu erreichen, daß Phenylacetonitril an dieser Stelle bromiert und dann in einer Friedel-Crafts-Reaktion zum Diphenylacetonitril aryliert wird (29). Diese beiden Reaktionsarten beinhalten bereits die Möglichkeit zur Darstellung des oben genannten Butyronitril- bzw. Tetrahydrochinolinderivates. Phenylacetonitril wäre demnach zunächst mit N-(β-Chloräthyl)-N-methyl-anilin zum α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-butyronitril zu alkylieren und nach Bromierung in Gegenwart von Aluminiumchlorid in einer Friedel-Crafts-Reaktion zu zyklisieren:

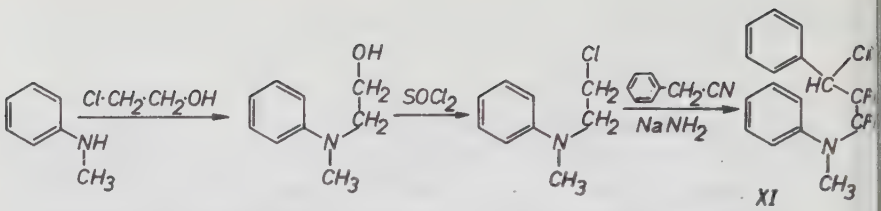


Eine ähnliche Zyklisierungsreaktion beschrieben PALAZZO und ROSNATI (30) für die Darstellung von N-Methyl-3-phenyl-oxindol-(2), das sie aus N-Methyl-α-phenyl-α'-chlor-acetanilid durch eine Friedel-Crafts-Reaktion erhalten haben:

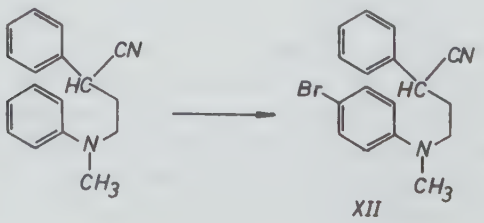


a) <u>Darstellung von α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-butyronitril und Versuche zur Bromierung der α-Stellung.</u>

Die Darstellung von α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-butyronitril wurde auf folgendem Wege vorgenommen: N-Methylanilin wurde nach einer Vorschrift von WILSON (31) durch Behandlung mit Äthylenchlorhydrin in N-(β-Oxyäthyl)-N-methylanilin übergeführt. Mit Thionylchlorid wurde daraus die entsprechende β-Chlorverbindung erhalten, deren Pikrat vom Schmelzpunkt 108 - 109° den Literaturangaben entsprach. Diese Verbindung wurde mit Phenylacetonitril in Gegenwart von Natriumamid zum α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-butyronitril (XI) kondensiert:



Das Nitril war nun in α-Stellung zu bromieren, um eine Zyklisierung mittels Aluminiumchlorid nach Friedel-Crafts durchführen zu können. Bromierungsversuche haben ergeben, daß sowohl in der Kälte als auch in der Siedehitze nur ein nicht kristallisierbares Monobromderivat (XII) erhalten wird, das sich trotz unterschiedlichster Versuchsbedingungen nicht in der oben angedeuteten Weise zyklisieren ließ. Es wurde vielmehr nur unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Ein α-ständiges Bromatom eines Nitrils sollte sehr reaktionsfähig sein, so daß die Zurückgewinnung von Ausgangsmaterial zunächst unverständlich erschien. Wenn tatsächlich eine α-Bromierung eingetreten wäre, dann hätte sich das Halogenatom hydrolytisch oder hydrogenolytisch wieder abspalten lassen müssen. Entsprechende Versuche ergaben jedoch, daß das Bromatom außerordentlich festgebunden war und sich nicht abspalten ließ, so daß an Stelle einer α-Bromierung eine Kernbromierung anzunehmen war. Da obiges Nitril (XI) strukturell einem N,N-dialkylierten Anilin entsprach, und sowohl N-Methyl- als auch N,N-Dimethylanilin bei der Bromierung die entsprechende p-Bromverbindung entstehen läßt, kann angenommen werden, daß obiges Bromierungsprodukt ebenfalls die p-Bromverbindung darstellt.



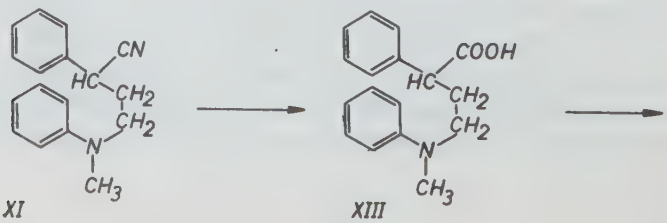
Diese Annahme ließ sich durch folgende Synthese bestätigen. p-Brom-N-methylanilin wurde in gleicher Weise wie N-Methylanilin zunächst mit Äthylenchlorhydrin behandelt, wobei eine bei 47 - 48° schmelzende kristalline Verbindung erhalten wurde, die sich nach Behandlung mit Thionylchlorid unter sonst gleichen Bedingungen mit Phenylacetonitril zu einem nicht kristallisierbaren Produkt kondensieren ließ, das sich dünnschichtchromatographisch als identisch mit obigem Nitril XII erwies. (Kieselgel-G-Platte; Chloroform als Fließmittel; Rf = 0,90). Ein eindeutigerer Identitätsnachweis der beiden Bromverbindungen wäre jedoch mit Hilfe von kristallinen Verbindungen mit definierten Schmelzpunkten zu erbringen gewesen. Es wurden deshalb die beiden Nitrile mit konzentrierter Salzsäure zu den entsprechenden Carbonsäuren hydrolysiert, die wiederum öliger Natur waren. Erst nach Überführung dieser Säuren in ihre Methylester wurde in beiden Fällen eine bei 70 - 72° schmelzende Verbindung erhalten, deren Mischschmelzpunkt zu keinerlei Depression führte. Damit ist erwiesen, daß bei der Bromierung von α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-butyronitril nicht die entsprechende α-Bromverbindung erhalten wird, sondern nur das entsprechende p-Bromanilinoderivat entsteht. Zu einer Zyklisierung der gewünschten Art konnte es deshalb gar nicht kommen.

Obiges Butyronitrilderivat XI stellt ein α-alkyliertes Phenylacetonitril dar. Die direkte Bromierung eines α-alkylierten Phenylacetonitrils wird von URBANSKI et al. (32) beschrieben, die α-Phenylbutyronitril sowohl mit Phosphorpentabromid als auch mit elementarem Brom in α-Stellung bromieren konnten. Da die direkte Bromierung von α-arylierten Nitrilen, die außerdem noch eine funktionelle Gruppe basischer Natur in ω-Stellung aufweisen, in der Literatur nicht erwähnt wird, wurde eine Bromierung dieser Art an Hand einer entsprechenden Modellsubstanz näher untersucht. Als Modellsubstanz wurde das α-Phenyl-ω-(dimethylamino)-valeronitril ausgewählt, das sich durch Kondensation von Phenylacetonitril mit γ-Dimethylaminopropylchlorid herstellen ließ. Der Pikrat-Schmelzpunkt dieses Reaktionsproduktes entsprach den in der Literatur gemachten Angaben. Bei der Bromierung dieses Valeronitrilderivates in Ben-

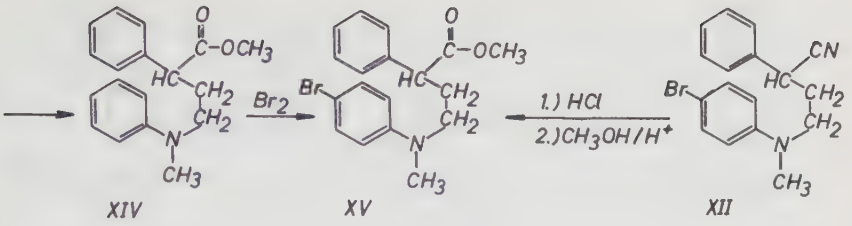
zol wurde ein öliges Produkt erhalten, das sowohl bei der Hydrolyse mit wässeriger Kalilauge als auch bei der Hydrogenolyse mit Raney-Nickel als Katalysator stets ein Äquivalent Bromid-Ionen bildet, so daß eine Kernbromierung auszuschließen ist, und eine α-Bromierung eingetreten sein muß; nur das α-ständige Wasserstoffatom des Valeronitrilderivates ist durch die Phenyl- und Nitrilgruppe besonders aktiviert, so daß eine Bromierung an anderer Stelle ausgeschlossen werden kann. Es ist deshalb unverständlich, weshalb die Verbindungen XI und XII sich in α-Stellung nicht bromieren lassen, es sei denn, man nimmt eine Beeinflussung durch den γ-ständigen Anilino- bzw. p-Bromanilinorest an.

b) Darstellung des α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-buttersäuremethylesters und Versuche zur Bromierung der α-Stellung.

Der Vollständigkeit halber wurde die Beeinflussung der Bromierbarkeit eines α-Kohlenstoffatoms durch eine benachbarte Carboxyl- bzw. Carboxamidgruppe untersucht, da andere negative Substituenten als die Nitrilgruppe die Acidität des in α-Stellung gebundenen Wasserstoffatoms ebenfalls wesentlich beeinflussen können. α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-butyronitril (XI) wurde deshalb mit konzentrierter Salzsäure zur entsprechenden Carbonsäure (XIII) hydrolysiert und in kristalliner Form vom Schmelzpunkt 44 - 46° erhalten. Nach Überführung in den entsprechenden Methylester (XIV) (Fp 30 - 32°) wurde nach Bromierung, auch mit überschüssigem Brom, nur ein Monobromderivat (XV) erhalten, dessen Bromatom weder hydrolytisch noch hydrogenolytisch sich abspalten ließ. Verbindung XV erwies sich als identisch mit dem α-Phenyl-γ-(N-methyl-p-bromanilino)-buttersäuremethylester (XV), der aus dem entsprechenden Nitril XII durch Hydrolyse mit Salzsäure und anschließender Veresterung mit Methanol erhalten werden konnte.



XI XIII

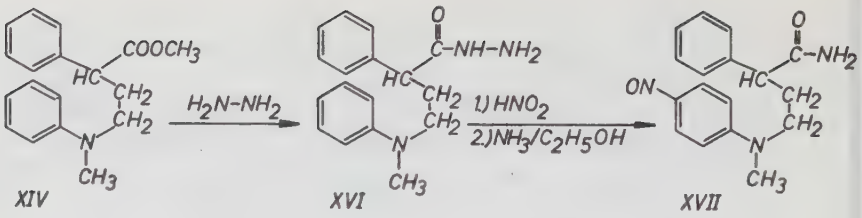


XIV XV XII

Der Methylester zeigt bezüglich seiner Bromierbarkeit demnach ein völlig gleichartiges Verhalten wie das entsprechende Nitril, d. h. das α-ständige Kohlenstoffatom ist ebenfalls nicht bromierbar.

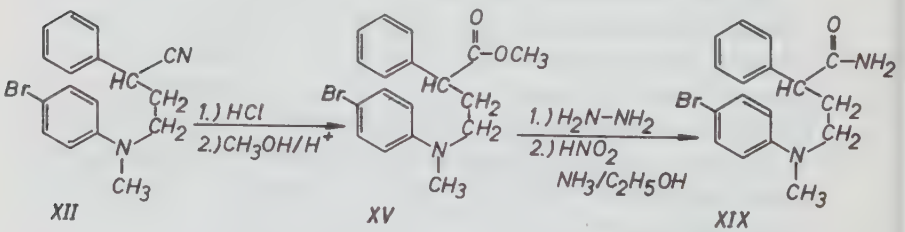
c) Darstellung des α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-buttersäureamids und Versuche zur Bromierung der α-Stellung.

Versuche, den Methylester XIV in üblicher Weise durch Behandlung mit ammoniakhaltigem Äther oder flüssigem Ammoniak direkt in das entsprechende Säureamid überzuführen, verliefen ohne jeden Erfolg. Säureamide lassen sich bekanntlich auch über ihre Säurehydrazide darstellen, die mit salpetriger Säure und anschließender Behandlung mit ammoniakalischem Äthanol zum entsprechenden Säureamid spaltbar sind. Bei der Umsetzung des Methylesters XIV mit Hydrazinhydrat in der Siedehitze konnte das entsprechende Hydrazid (XVI) in kristalliner Form erhalten werden. Dieses führte bei der Behandlung mit salpetriger Säure und anschließender Zersetzung mit ammoniakalischem Äthanol zu einer grünen, blau-schwarz fluoreszierenden Verbindung (XVII) vom Schmelzpunkt 176 - 177°. Die Elementaranalyse ergab eine Summenformel, die sich von dem erwarteten Säureamid durch einen zusätzlichen Gehalt eines NO-Restes unterschied, so daß es sich im Hinblick auf die intensive Farbe dieses Säureamids um eine Nitrosoverbindung handeln sollte. Da N,N-dialkyliertes Anilin sich bei einer Nitrosierung ähnlich wie bei der Bromierung verhält, d. h. das entsprechende p-substituierte Anilinderivat entstehen läßt, kann angenommen werden, daß obiges Amid XVII das α-Phenyl-γ-(N-methyl-p-nitrosoanilino)-buttersäureamid darstellt.



XIV XVI XVII

Um eine Nitrosierung der p-Stellung auszuschließen, wurde das α-Phenyl-γ-(N-methyl-p-bromanilino)-butyronitril nach Hydrolyse zur Säure in den entsprechenden Methylester, und dieser in gleicher Weise über sein Hydrazid (XVIII) in ein farbloses Säureamid übergeführt. Die Elementaranalyse dieses Säureamids bestätigte, daß keine Nitrosierung eingetreten war, sondern daß das erwartete Säureamid (XIX) entstanden war. Dieses darf als indirekter Beweis dafür gewertet werden, daß bei obiger Nitrosoverbindung die Nitrosogruppe nur in den Anilinorest und zwar parastständig eingetreten ist.



XII XV XIX

Versuche, das Säureamid XIX in α-Stellung zu bromieren, mißlangen. Trotz Änderung der Versuchsbedingungen konnte stets nur Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden.

Sämtliche im Rahmen dieses Abschnittes dargestellte Verbindungen ließen sich dünnschichtchromatographisch charakterisieren, so daß sich der jeweilige Reaktionsablauf auf diese Weise verfolgen und überwachen ließ. Die dünnschichtchromatographischen Kriterien all dieser Verbindungen sind in nach-

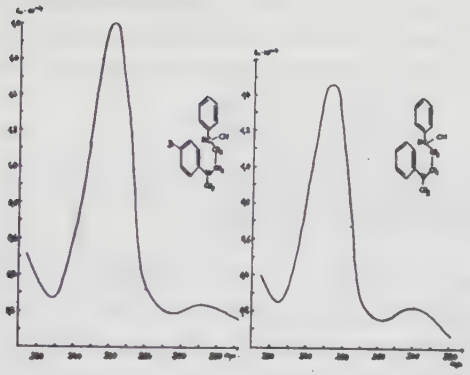
stehender Tabelle aufgeführt. Die UV-Spektren des Nitrils XI und des Methylesters XIV sowie der entsprechenden p-Bromverbindungen werden angefügt.

	Fließmittel I			Fließmittel II		
Verbindungen	RF	TL	TL*	RF	TL	TL*
1	0,15	orange	blauviolett			
2	0,2	orange	blauviolett			
3	0,9	orange	blau			
4	0,9	orange	blau			
5	0,55	orange	grün			
6	0,8	orange	grün			
7	0,85	orange	grün			
8	0,9	orange	grün	0,97	orange	grün
9	0,25	orange	orange	0,9	orange	orange
10	0,25	orange	orange	0,9	orange	orange
11				0,5	gelb	gelb
12				0,7	orange	gelb
13	0,05	orange	orange			
14	0,05	orange	orange			

DC-Bedingungen: Kieselgel-G-Platten
Fließmittel I : Chloroform
Fließmittel II : Chloroform/Methanol (97 + 3)
Steighöhe : 12 cm
Sprühreagenz : Dragendorffs-Reagenz
TL = Farbe im Tageslicht sofort nach dem Besprühen.
TL* = Farbe im Tageslicht 5 Stunden nach dem Besprühen mit Dragendorffs-Reagenz.

1) N-Methyl-N-(β-oxyäthyl)-anilin
2) N-Methyl-N-(β-oxyäthyl)-p-bromanilin
3) N-Methyl-N-(β-chloräthyl)-anilin
4) N-Methyl-N-(β-chloräthyl)-p-bromanilin
5) α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-butyronitril
6) α-Phenyl-γ-(N-methyl-p-bromanilino)-butyronitril
7) α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-buttersäuremethylester
8) α-Phenyl-γ-(N-methyl-p-bromanilino)-buttersäuremethylester
9) α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-buttersäurehydrazid
10) α-Phenyl-γ-(N-methyl-p-bromanilino)-buttersäurehydrazid
11) α-Phenyl-γ-(N-methyl-p-nitrosoanilino)-buttersäureamid
12) α-Phenyl-γ-(N-methyl-p-bromanilino)-buttersäureamid
13) α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-buttersäure
14) α-Phenyl-γ-(N-methyl-p-bromanilino)-buttersäure

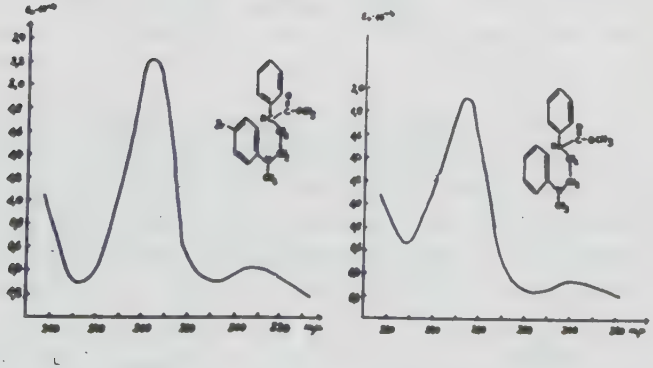
UV-Spektrum Nr. 4



Konzentration: $4{,}3.10^{-5}$ mol/l
Lösungsmittel: Methanol

Konzentration: $5{,}7.10^{-5}$
Lösungsmittel: Methanol

UV-Spektrum Nr. 5



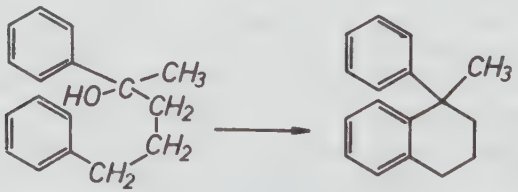
Konzentration: $2{,}3.10^{-5}$ mol/l
Lösungsmittel: Methanol

Konzentration: $3{,}3.10^{-5}$
Lösungsmittel: Methanol

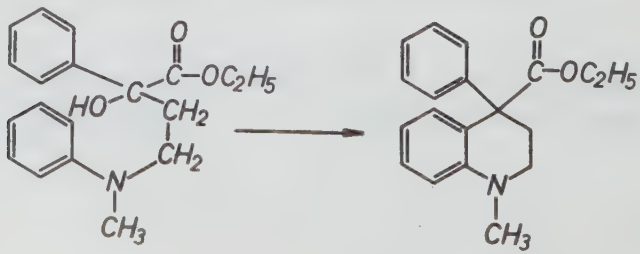
Zusammenfassend sei nun festgestellt, daß es nicht möglich ist, 4-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinderivate der eingangs erwähnten Art durch Zyklisierung von α-bromierten α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-buttersäurederivaten darzustellen, da sich die für eine Zyklisierungsreaktion erforderlichen α-Bromderivate nicht synthetisieren lassen.

d) Versuche zur Darstellung von α-Phenyl-α-hydroxy-γ-(N-methylanilino)-buttersäureäthylester.

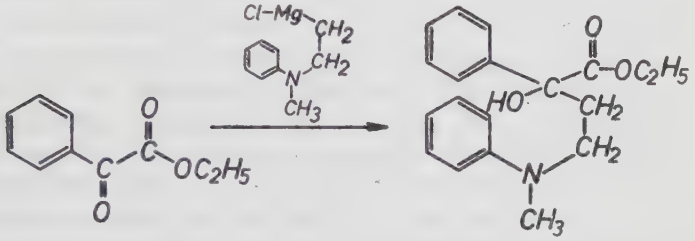
Eine weitere Möglichkeit, durch Zyklisierung von α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-buttersäurederivaten zu einem Tetrahydrochinolin-Ringsystem zu kommen, wurde in der entsprechenden α-Hydroxyverbindung gesehen. ADKINS und DAVIS (33) konnten das 2,5-Diphenylpentanol-(2) durch Wasserabspaltung zum 4-Phenyl-4-methyl-tetralin zyklisieren:



Ein für einen entsprechenden Ringschluß geeignetes Buttersäurederivat würde der α-Phenyl-α-hydroxy-γ-(N-methylanilino)-buttersäureäthylester darstellen, der nach Zyklisierung direkt ein Pethidinanalogon entstehen ließe. Nachstehendes Formelschema mag die ebenfalls noch dem Reaktionstyp A angehörende Umsetzung (vgl. S. 10) wiedergeben.

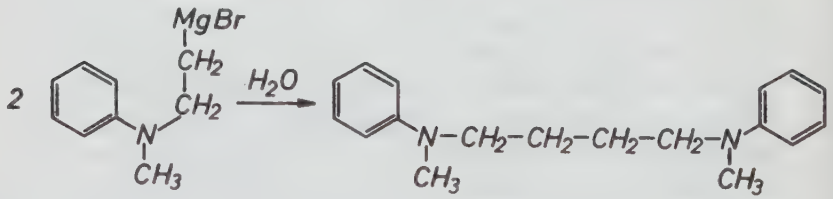


Die Darstellung des für diese Zyklisierungsreaktion notwendigen α-Phenyl-α-hydroxy-carbonsäureesters sollte sich, ausgehend von dem Phenylglyoxylsäureäthylester mit N-(β-Chloräthyl)-N-methylanilin in einer Grignard-Reaktion verwirklichen lassen.



Obgleich der Phenylglyoxylsäureäthylester über zwei funktionelle Gruppen verfügt, die mit dem Grignard-Reagenz in Reaktion treten können, reagiert überwiegend nur die Ketogruppe, so daß der entsprechende α-Hydroxycarbonsäureäthylester erhalten wird. GRIGNARD (34) hat nämlich auf diese Weise aus Phenylglyoxylsäureestern mit Methyl- bzw. Äthyljodid den entsprechenden Atrolactinsäureester bzw. α-Phenyl-α-hydroxybuttersäureester darstellen können. In der englischen Patentschrift (35) wird außerdem die Hexahydrobenzilsäure beschrieben, die durch analoge Umsetzung des Phenylglyoxylsäureäthylesters mit Cyclohexylchlorid erhalten wird. Das für obige Grignard-Reaktion erforderliche N-(β-Chloräthyl)-N-methylanilin, dessen Darstellung auf Seite 34 bereits Erwähnung fand, war trotz verschiedenster Reaktionsbedingungen mit Magnesium nicht in das entsprechende Grignard-Reagenz überzuführen gewesen. Versuche mit der entsprechenden β-Bromverbindung verliefen jedoch mit Erfolg. N-Methylanilin wurde zunächst mit Äthylendibromid in das N-(β-Bromäthyl)-N-methylanilin übergeführt, das sich mit Magnesium leicht zum entsprechenden Grignard-Reagenz umsetzen ließ. Bei der Reaktion des Phenylglyoxylsäureäthylesters mit diesem Grignard-Reagenz in ätherischer Lösung konnte neben überwiegend unverändertem Phenylglyoxylsäureäthylester (etwa 80 %) ein stickstoffhaltiges Reaktionsprodukt vom Schmelzpunkt 83° isoliert werden. Die Elementaranalyse dieser Verbindung führte zu ei-

ner Bruttoformel von $(C_9H_{12}N)_n$. Da die Summe aller Bindungen in einem Molekül nicht ungeradzahlig sein kann, mußte diesem Reaktionsprodukt mindestens eine Summenformel von $C_{18}H_{24}N_2$ (n = 2) zukommen. Da die Verbindung sauerstofffrei war, konnte angenommen werden, daß es sich hierbei auf keinen Fall um ein Reaktionsprodukt des Phenylglyoxylsäureesters handelt. Die Verbindung war vielmehr identisch mit dem N,N´-Dimethyl-N,N´-diphenyl-1,4-diaminobutan, das schon v. BRAUN et al. (36) bei der Zersetzung von obigem Grignard-Reagenz mit Eiswasser erhalten haben. Eine auf analoge Weise hergestellte Verbindung führte im Mischschmelzpunkt mit obigem bei 83° schmelzenden Produkt zu keiner Schmelzpunktsdepression. Obiges kristallines Produkt hatte sich bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches vor allem wohl deshalb nicht bilden können, weil praktisch keine Reaktion mit dem Phenylglyoxylsäureester eingetreten, und das Grignard-Reagenz überwiegend der Zersetzung durch Wasser ausgesetzt war.



Wird die Grignard-Reaktion jedoch nicht in Äther, sondern in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel ausgeführt, so scheint das Grignard-Reagenz verbraucht zu werden, da nach gleichartiger Aufarbeitung obiges 1,4-Diaminobutanderivat nicht mehr zu erhalten war. Das Reaktionsprodukt setzte sich, wie dünnschichtchromatographisch gezeigt werden konnte, aus mehreren Komponenten zusammen, von denen nur eine nach Chromatographie des Reaktionsgemisches an Silicagel mit Benzol/Chloroform (3 : 1) als Elutionsmittel in kristalliner Form abgetrennt werden konnte. Diese Verbindung war mit dem in der Literatur beschriebenen Phenylglyoxylsäure-N-methylanilid schmelzpunktsmäßig identisch und konnte sich aus dem Phenylglyoxylsäureester und N-Methylanilin gebildet haben. Letzteres wird in einer β-Eliminationsreaktion aus eventuell nicht umgesetztem N-(β-Brom-

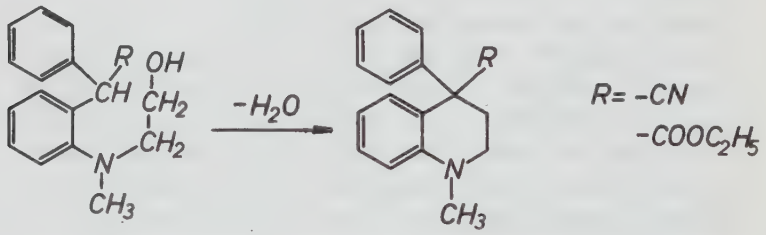
äthyl)-N-methylanilin entstanden sein.

Die Basizität des obigen Grignard-Reagenzes übt sicherlich einen gewissen Einfluß auf den Verlauf der Reaktion aus. Es wurde deshalb versucht, die Basizität des N-(β-Chloräthyl)-N-methylanilins dadurch abzuschwächen, daß an Stelle dieser Verbindung das N-(β-Chloräthyl)-N-acetylanilin eingesetzt wird. Anilin wurde zunächst mit Äthylenchlorhydrin in das N-(β-Oxyäthyl)-anilin übergeführt, das bei der Behandlung mit Acetanhydrid das entsprechende N,O-Diacetylderivat entstehen ließ. Letzteres ließ sich partiell zum N-(β-Oxyäthyl)-acetanilid hydrolysieren und mit Thionylchlorid in die entsprechende β-Chlorverbindung überführen. Trotz unterschiedlichster Reaktionsbedingungen war es jedoch nicht möglich gewesen, diese Verbindung mit Magnesium in ein Grignard-Reagenz überzuführen. Eine Grignard-Reaktion mit dem Phenylglyoxylsäureester war deshalb nicht möglich.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß auch α-Phenyl-α'-hydroxy-γ-anilinobuttersäurederivate sich nicht darstellen ließen und ihre Zyklisierung zum Tetrahydrochinolinderivat deshalb nicht versucht werden konnte.

III Versuche zur Darstellung von ortho-substituierten Phenylphenylessigsäurederivaten und deren Zyklisierung zu 4-Phenyl-4-R-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (R = -CN,-$COOC_2H_5$).

Nachstehendes Formelschema mag zunächst einmal die beabsichtigte Zyklisierungsreaktion gemäß Reaktionstyp B (vgl. S. 10) und das hierfür erforderliche Ausgangsmaterial verdeutlichen:

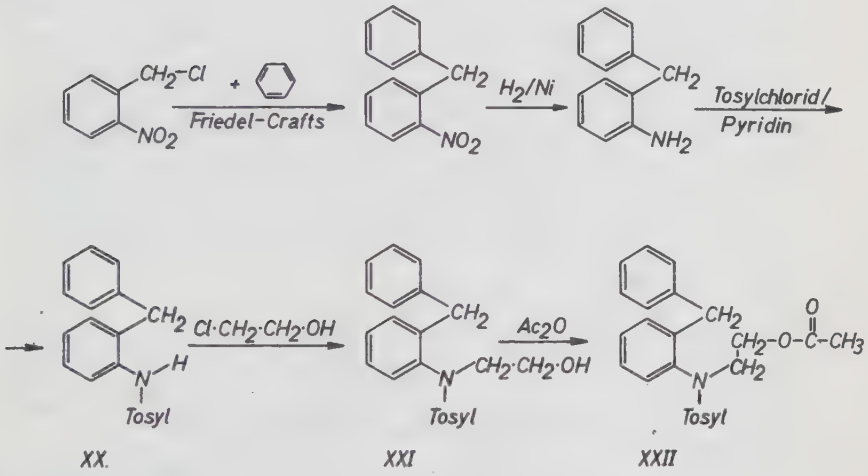


Die für die Zyklisierung dieser Art vorgesehenen Verbindungen sind somit ortho-substituierte Derivate des Diphenylacetonitrils bzw. Diphenylessigsäureäthylesters. Diese Verbindungen leiten sich vom Diphenylmethan ab, das sich nach Angaben von BUU-HOI (37) mit Bromsuccinimid in guter Ausbeute in Diphenylbrommethan überführen läßt. ANSCHÜTZ und ROMIG (38) haben die Umsetzung dieser Verbindung mit Quecksilbercyanid beschrieben und dabei das Diphenylacetonitril erhalten. Eine analoge Reaktionsfolge mit einem ortho-substituierten Diphenylmethan sollte zu obigem für die Zyklisierungsreaktion geeigneten Ausgangsmaterial führen. Die Darstellung solcher Diphenylmethanderivate gelang auf folgende Weise:

a) Darstellung von o-[N-Tosyl-N-(β-acetoxyäthyl)-amino]-phenylphenylmethan und Versuche zur Überführung dieser Verbindung in das entsprechende Diphenylacetonitril- bzw. Diphenylessigsäurederivat.

o-Nitrobenzylchlorid wurde nach Friedel-Crafts mit Benzol zum o-Nitrodiphenylmethan umgesetzt, das bei der katalytischen Hydrierung mit Raney-Nickel als Katalysator o-Aminodiphenylmethan

ergab. Dieses wurde mit Toluolsulfochlorid/Pyridin zunächst in die entsprechende N-Tosylverbindung (XX) übergeführt, die bei der Behandlung mit Äthylenchlorhydrin in Gegenwart von Natronlauge praktisch quantitativ das o-[N-Tosyl-N-(ß-oxyäthyl)-amino]-phenyl-phenylmethan (XXI) entstehen ließ. Vor der Bromierung mittels Bromsuccinimid war die ß-ständige Hydroxylgruppe noch zu maskieren; Verbindung XXI konnte mit Acetanhydrid zum entsprechenden ß-Acetoxyäthylderivat (XXII) acetyliert werden.



Bei der Bromierung der Verbindung XXII mittels Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff ließ sich die äquivalente Menge Succinimid abtrennen, so daß eine Bromierung eingetreten sein mußte. Dünnschichtchromatographisch konnte zunächst gezeigt werden, daß in der Reaktionslösung kein Ausgangsmaterial mehr enthalten war und sich zwei neue Substanzen gebildet hatten (siehe Chromatogrammskizze Nr. 2).

Chromatogrammskizze Nr. 2

1 x	(A)		(B)
2 x		(·)	
Rf-Werte:	0,46	0,69	0,8
Farbe:	orange	orange	orange (ausbleichend)

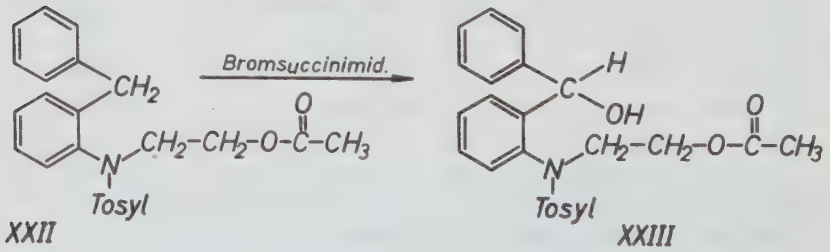
DC-Bedingungen: Kieselgel-G-Platten

Fließmittel:	Chloroform
Steighöhe:	11,8 cm
Sprühreagenz:	Dragendorffs-Reagenz

1 = Reaktionslösung

2 = Verbindung XXII (Ausgangsmaterial)

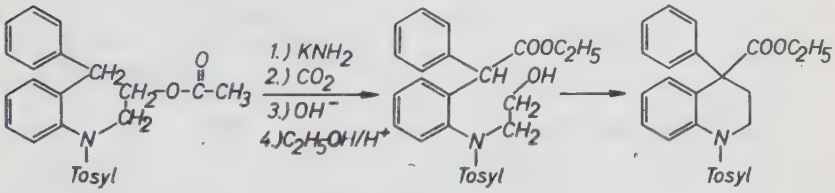
Die dem Fleck A entsprechende Verbindung konnte aus der Reaktionslösung durch Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von Chloroform als Elutionsmittel abgetrennt und kristallin isoliert werden. Die diesem Fleck entsprechende Verbindung ließ sich gut kristallisieren und war halogenfrei. Die Elementaranalyse führte zu einer Summenformel von $C_{24}H_{26}NO_5S$ und unterschied sich somit vom Ausgangsmaterial nur durch ein zusätzliches Sauerstoffatom. Da bereits die Reaktionslösung diese Komponente A enthalten hatte, konnte diese nicht erst während der Aufarbeitung der Reaktionslösung, also beim Chromatographieren entstanden sein. Es wird deshalb angenommen, daß schon während der Bromierung eine Hydrolyse des erwarteten Bromierungsproduktes zum entstehenden Benzhydrolderivat (XXIII) eingetreten war.



Während der Fleck A auf dem Dünnschichtchromatogramm seine Farbe nach dem Besprühen mit Dragendorffs-Reagenz für längere Zeit unverändert beibehielt, blich der Fleck B sehr rasch aus, so daß angenommen werden kann, daß es sich hierbei um eine labile Verbindung, wahrscheinlich um das Diphenylbrommethanderivat handelt. Die dem Fleck B entsprechende Substanz konnte aus obiger Reaktionslösung durch Ätherzusatz direkt in

kristalliner Form vom Schmelzpunkt 180 - 181° zur Abscheidung gebracht werden. Diese Verbindung war halogenhaltig und außerdem sehr labil, so daß von einer Elementaranalyse abgesehen wurde. Versuche, diese bromhaltige Verbindung mit Quecksilbercyanid oder Kupfercyanid umzusetzen, verliefen jedoch ohne den gewünschten Erfolg; es konnte lediglich nur das Benzhydrolderivat XXIII dabei isoliert werden.

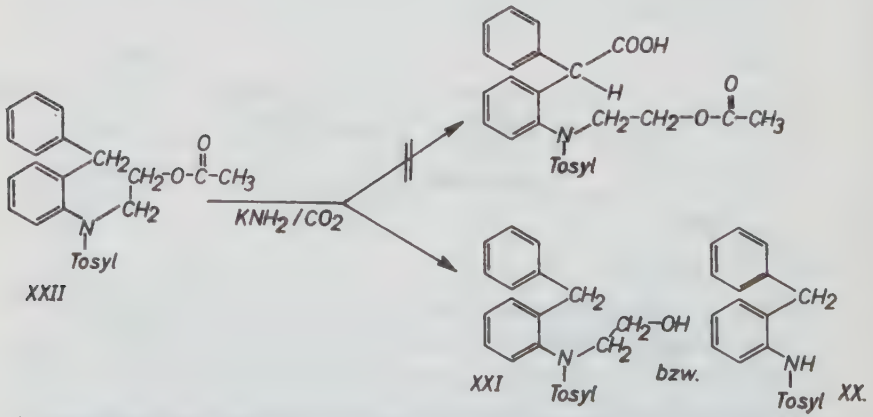
Da es offenbar nicht möglich ist, aus obigem Diphenylmethanderivat XXII über die Bromverbindung das entsprechende Diphenylacetonitrilderivat darzustellen, bot sich ein anderer Syntheseweg über die Diphenylessigsäure an, deren Darstellung YOST und HAUSER (39) beschrieben, und diese in sehr guter Ausbeute aus dem Diphenylmethylkalium mit Kohlensäureschnee erhalten haben. Eine analoge Reaktion mit obigem Diphenylmethanderivat XXII sollte die Darstellung der gewünschten o-[N-Tosyl-N-(ß-acetoxy-äthyl)-amino]-phenyl-phenylessigsäure erschließen, und nach Hydrolyse zur ß-Oxyäthylverbindung und anschließender Veresterung der Carboxylgruppe einen Ringschluß mit wasserentziehenden Mitteln ermöglichen:



Obiges Diphenylmethanderivat XXII wurde in ätherischer Lösung zunächst mit der äquivalenten Menge Kaliumamid in flüssigem Ammoniak umgesetzt, nach allmählichem Temperieren auf Raumtemperatur mit Kohlensäureschnee behandelt und anschließend noch einige Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung konnte eine bei 97 - 99° schmelzende Verbindung isoliert werden, die sich in verdünnten Alkalien nicht löste und deshalb kein Essigsäurederivat sein konnte. Das

dünnschichtchromatographische Verhalten machte eine Identität mit Verbindung XXI bereits wahrscheinlich. Ein Mischschmelzpunkt dieser beiden Verbindungen führte zu keiner Schmelzpunktsdepression. Es hatte sich also nicht das gewünschte Essigsäurederivat gebildet, sondern die entsprechende entacetylierte Verbindung, die sich sicherlich erst bei der Aufarbeitung gebildet haben dürfte.

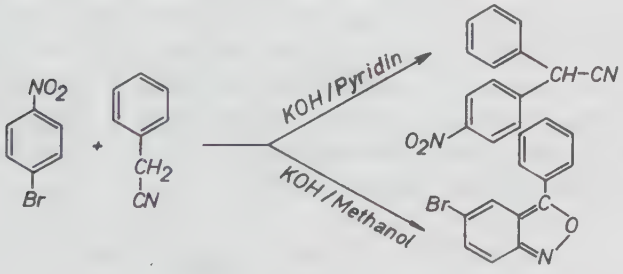
Bei der analogen Umsetzung des Diphenylmethanderivates XXII mit überschüssigem Kaliumamid und sonst gleichbleibender Aufarbeitungsweise wurde an Stelle der Verbindung XXI ein bei 130 - 131° schmelzendes Produkt erhalten, dessen Elementaranalyse zu einer Summenformel $C_{20}H_{19}NO_2S$ führte. Es war offenbar o-(N-Tosylamino)-diphenylmethan entstanden, so daß eine Entalkylierung am Stickstoffatom eingetreten sein mußte. Da bei diesem Versuch Kaliumamid in größerem Überschuß als ursprünglich eingesetzt wurde, und bei der Aufarbeitung infolgedessen ein stärker alkalisches Milieu entstand, ist es denkbar, daß Verbindung XXII einer β-Eliminationsreaktion unterliegt und dabei Verbindung XX entstehen läßt:



b) Versuche zur Darstellung von o-Nitrophenyl-phenylacetonitril aus Phenylacetonitril und o-Brom- bzw. o-Chlornitrolbenzol.

Eine dritte Möglichkeit zu ortho-substituierten Diphenylessigsäurederivaten zu gelangen, dürfte auf folgendem Wege zu erreichen sein. Phenylacetonitril ist, wie bereits erwähnt, einer nucleophilen Substitution zugänglich. Ebenso ist bekannt, daß o-Nitrochlor- bzw. -brombenzol eine nucleophile Substitution ermöglicht. LELLMANN und GELLER (40) haben o-Nitrobrombenzol bei-

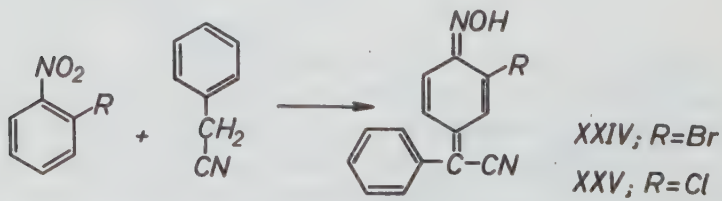
spielsweise mit Piperidin zum entsprechenden N-(o-Nitrophenyl)-piperidin umsetzen können. Eine Reaktion des Phenylacetonitrils als nucleophilem Reagenz mit o-Chlornitrobenzol sollte demnach die Darstellung von o-Nitrophenyl-phenylacetonitril ermöglichen, das sich für die Herstellung der oben genannten Diphenylessigsäurederivate eignen sollte. In der deutschen Patentschrift Nr. 603 622 ist von NERESHEIMER und RUPPEL (41) die Umsetzung von p-Chlor- bzw. p-Bromnitrobenzol mit Phenylacetonitril in Gegenwart von festem Ätzkali und Pyridin als Lösungsmittel beschrieben worden, die zur Bildung von p-Nitrophenyl-phenylacetonitril führte. DAVIS und PIZZINI (42) bestätigten die in der Patentschrift beschriebene Reaktion und zeigten, daß auch p-Chlor- bzw. p-Methoxyphenylacetonitril die gleiche Reaktion eingeht. Diese Reaktion ist jedoch sehr vom Lösungsmittel abhängig, da von DAVIS und PIZZINI bei der Umsetzung in methanolischer Kalilauge nur die entsprechenden Anthranilderivate erhalten wurden.



Die Reaktion hängt aber außerdem wesentlich von dem austretenden Substituenten ab. Wird an Stelle des p-Bromnitrobenzols p-Nitroanisol verwendet, so ist der Einfluß des Lösungsmittels auf den Reaktionsablauf ohne Bedeutung; es werden stets die entsprechenden p-Nitrophenyl-phenylacetonitrilderivate erhalten.

Reaktionskinetische Untersuchungen von BERLINER und MONACK (43) lassen erkennen, daß das Bromatom in Bromnitrobenzol unschwer einem nucleophilen Austausch gegen Piperidin zugänglich ist, so daß eine Übertragung der von Neresheimer und Ruppel beschriebenen Kondensationsreaktion auf das o-Bromnitrobenzol sinnvoll erschien und zum gewünschten o-Nitrophenyl-phenylacetonitril

führen konnte. Bei Versuchen entsprechender Art wurde eine bei 186° schmelzende Verbindung (XXIV) erhalten, bei der es sich jedoch nicht um das erwartete Acetonitrilderivat handeln konnte, da die Verbindung halogenhaltig war und die Elementaranalyse eine Summenformel von $C_{14}H_9BrN_2O$ ergab. Bei Verwendung von o-Chlornitrobenzol an Stelle der Bromverbindung wurde unter sonst gleichen Bedingungen ebenfalls eine bei 186° schmelzende Verbindung (XXV) erhalten, die im Mischschmelzpunkt mit obiger Verbindung XXIV überraschenderweise zu keiner Schmelzpunktsdepression führte, obwohl sie sich elementaranalytisch eindeutig von dieser unterschied. Die Elementaranalyse von Verbindung XXV führte praktisch zu der gleichen Summenformel, nur mit dem einen Unterschied, daß es sich um eine Chlorverbindung handelt. In der Literatur wird eine Chlorverbindung gleicher Zusammensetzung vom Schmelzpunkt 180° beschrieben, die DAVIS, PIZZINI und BARA (44) bei der Umsetzung von o-Chlornitrobenzol mit Phenylacetonitril in methanolischer Kalilauge erhalten haben. Auf Grund physikalischer und chemischer Untersuchungen und durch chemische Abbaureaktionen wird nachgewiesen, daß es sich bei dieser Verbindung um das α-Phenyl-3-chlor-4-oxo-2,5-cyclohexadien-$\Delta^{1\alpha}$-acetonitril-oxim handelt. Eine Identität mit Verbindung XXV dürfte deshalb sehr wahrscheinlich sein und fand eine Bestätigung durch einen analogen Versuch:



Obige Verbindungen XXIV und XXV wurden auch dann erhalten, wenn Phenylacetonitril vorher mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak oder Benzol in die Natriumverbindung übergeführt und anschließend mit o-Chlor- bzw. -bromnitrobenzol zur Reaktion gebracht wurde. Reaktionstemperaturen von -45°, 20° oder 80° hatten auf den Reaktionsablauf keinen wesentlichen Einfluß. Trotz unter-

schiedlichster Reaktionsbedingungen konnte keine Verbindung kristallin isoliert werden, die das gewünschte o-Nitrophenyl-phenylacetonitril darstellte.

Da bei der Aufarbeitung obiger Reaktionslösungen stets auch Natriumbromid bzw. -chlorid in unterschiedlicher Menge abgetrennt werden konnte, war anzunehmen, daß zumindest ein Teil der eingesetzten Halogenverbindung in der gewünschten Weise reagiert haben mußte, da ionogenes Brom bzw. Chlor entstanden war. Dünnschichtchromatographisch hat sich außerdem zeigen lassen, daß neben Verbindung XXIV bzw. XXV stets eine oder zwei weitere Verbindungen entstehen, die sich nach dem Besprühen des Dünnschichtchromatogramms mit alkoholischer Kalilauge intensiv dunkelblau bis violettblau färben; ihre Farbe ist aber nur für relativ kurze Zeit beständig. Die mit alkoholischer Kalilauge blau anfärbbaren Verbindungen werden im folgenden der Einfachheit wegen nur KOH-positive Substanzen genannt.

BAMBERGER (45) beschreibt die Darstellung von o-Nitrophenylacetonitril und gibt an, daß dieses Nitril nach Zusatz von etwas Alkali eine tiefblauviolette Farbe annimmt. Es ist deshalb sehr wahrscheinlich, daß es sich zumindest bei einer dieser KOH-positiven Substanzen um das gewünschte o-Nitrophenyl-phenylacetonitril handelt. Bei allen oben angeführten Kondensationsreaktionen des Phenylacetonitrils mit o-Halogennitrobenzol waren diese KOH-positiven Substanzen dünnschichtchromatographisch stets nachzuweisen. Trotz Abänderung der Versuchsbedingungen ließ sich der Reaktionsablauf nicht so beeinflussen, daß diese KOH-positiven Substanzen in größerer Menge entstehen und eine präparative Gewinnung möglich geworden wäre.

GROB und WEISSBACH (46) haben gefunden, daß eine bisher unbefriedigende nucleophile Substitution von Chlornitrobenzol mit den Alkalisalzen der Cyanessigsäure- bzw. Malonsäureester dann zu erreichen war, wenn tert. Butanol als Reaktionsmedium Verwendung findet. Es war deshalb naheliegend, bei obiger Kondensation von Phenylacetonitril mit o-Chlornitrobenzol tert. Butanol als Reaktionsmedium und die äquivalente Menge an Kalium-tert.-butylat als Kondensationsmittel zu verwenden. Dünnschichtchroma-

tographisch konnte gezeigt werden, daß unter diesen Bedingungen sehr viel mehr von den KOH-positiven Substanzen entsteht, so daß ihre Isolierung jetzt versucht werden konnte. Durch Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung von Benzol als Elutionsmittel konnte eine der beiden KOH-positiven Substanzen, die auf Grund der Fleckengröße den Hauptanteil ausmachen dürfte, aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt werden. Eine Kristallisation des öligen Produktes war jedoch nicht möglich. Diese KOH-positive Substanz war entgegen der Erwartung halogenhaltig und außerdem ziemlich labil, da schon nach mehrtägigem Aufbewahren des dünnschichtchromatographisch einheitlichen Produktes bei Raumtemperatur Zersetzung eintrat, d. h. dünnschichtchromatographisch ließ sich zeigen, daß sich drei bis vier KOH-negative Substanzen gebildet hatten. Eine an die Isolierung obiger KOH-positiven Verbindung unmittelbar anschließend vorgenommene Hydrolyse des öligen Produktes mit methanolischer Kalilauge führte zu einer Carbonsäure, die aus Petroläther kristallisiert werden konnte. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Petroläther/Äther wurde eine bei 180-181° scharf schmelzende Verbindung XXVI erhalten, deren Elementaranalyse die Summenformel $C_{15}H_{12}ClNO_4$ ergab. Sie unterscheidet sich von der Summenformel einer Chlornitrophenyl-phenylessigsäure lediglich durch einen zusätzlichen CH_2-Rest, der eventuell als Ausdruck für einen eingeschlossenen Kohlenwasserstoff zu werten ist. Ein solcher Einschluß erschien denkbar, da die Substanz wiederholt aus Petroläther/Äther umkristallisiert wurde. Da es sich bei dieser isolierbaren KOH-positiven Substanz demnach nicht um das gewünschte o-Nitrophenyl-phenylacetonitril handeln konnte, wurde von einer Fortsetzung dieser Arbeitsrichtung abgesehen.

c) Versuche zur Darstellung von o-Nitrophenyl-phenylacetonitril- bzw. -essigsäurederivaten aus o-Nitrophenylacetonitril- bzw. o-Nitrophenylessigsäurederivaten.

Eine andere Möglichkeit, dieses Nitril darzustellen, wurde in der Arylierung von o-Nitrophenylacetonitril am α-Kohlenstoffatom gesehen. Wie bereits erwähnt wurde, ist Phenylacetonitril am α-Kohlenstoffatom bromierbar und durch eine Friedel-Crafts-Reaktion (29) zum Diphenylacetonitril zu arylieren. Das für eine analoge Umsetzung zunächst erforderliche o-Nitrophenylacetonitril ließ sich nach einer von GROB und WEISBACH (s. o.) angegebenen Methode aus o-Nitrochlorbenzol und Cyanessigsäureäthylester herstellen. Der hierbei zunächst entstehende o-Nitrophenylcyanessigsäureäthylester liefert bei der Behandlung mit Sodalösung bereits bei Raumtemperatur das kristalline o-Nitrophenylacetonitril. Versuche, dieses Nitril unter Verwendung von Tetrachlorkohlenstoff, o-Dichlorbenzol, Eisessig, Acetanhydrid als Lösungsmittel mit elementarem Brom unter UV-Bestrahlung zu bromieren, schlugen fehl. Auch Bromierungsversuche in der Schmelze führten zu dem gleichen Ergebnis. UV-spektrophotometrisch und dünnschichtchromatographisch konnte gezeigt werden, daß keinerlei Reaktion eingetreten war. Es konnte das Ausgangsmaterial stets unverändert und praktisch quantitativ zurückgewonnen werden.

In gleicher Weise wurde eine Bromierung des o-Nitrophenylessigsäureäthylesters versucht, der aus dem Nitril nach Hydrolyse mit Salzsäure und Veresterung mit Methanol zunächst hierfür dargestellt wurde. Der Ester zeigt ein völlig analoges Verhalten wie das Nitril, d. h. das α-Kohlenstoffatom ist nicht bromierbar.

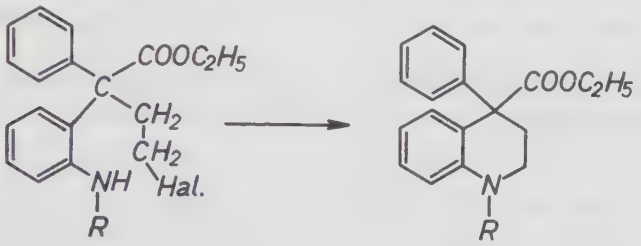
Da Grob und Weissbach durch Verwendung von tert. Butylalkohol als Reaktionsmedium eine nucleophile Reaktion des o-Chlornitrobenzols mit den Alkalisalzen des Cyanessigesters erreichen konnten, war zur Vervollständigung obiger Versuchsreihe an Stelle des Phenylacetonitrils auch der Phenylessigsäureäthylester auf sein Reaktionsverhalten zu prüfen, da bei obiger Umsetzung im Cyanessigester neben einer Nitrilgruppe auch eine Estergruppe α-ständig vorlag. Der Phenylessigsäureäthylester wurde in

tert. Butanol zunächst mit Kalium-tert.-butylat behandelt, und das hierbei sich abscheidende Kaliumsalz mit o-Chlornitrobenzol umgesetzt. Trotz Änderungen der Versuchsbedingungen bezüglich Temperatur und Reaktionsdauer konnte nach üblicher Aufarbeitung als einzige kristalline Verbindung stets nur Phenylessigsäure abgetrennt werden.

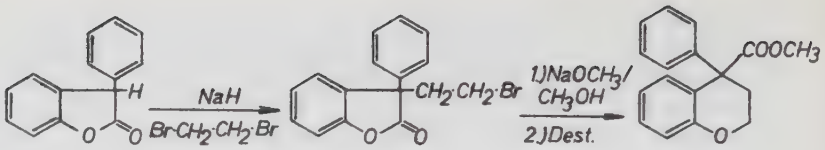
Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß weder Phenylacetonitril noch Phenylessigsäureäthylester sich mit o-Chlornitrobenzol zum entsprechenden o-Nitrophenyl-phenylacetonitril bzw. o-Nitrophenyl-phenylessigsäureäthylester kondensieren lassen. Ebenso ist es nicht möglich, durch Bromierung des o-Nitrophenylacetonitrils bzw. o-Nitrophenylessigsäureäthylesters am α-Kohlenstoffatom und anschließende Friedel-Crafts-Reaktion zu den entsprechenden α-phenylierten Verbindungen zu gelangen, da eine Bromierung der gewünschten Art nicht zu erreichen war.

IV Versuche zur Darstellung von α-(o-Aminophenyl)-α-phenyl-γ-halogen bzw. -hydroxy-buttersäurederivaten und deren Zyklisierung zu 4-Phenyl-4-R-1,2,3,4-tetrahydrochinolinderivaten (R = - $COOC_2H_5$).

Eine weitere Möglichkeit, durch Zyklisierung entsprechend substituierter offenkettiger Verbindungen zu 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinderivaten der gewünschten Art zu kommen, sei durch nachfolgendes, dem Reaktionstyp C (vgl. S. 10) entsprechendes Formelschema angedeutet:



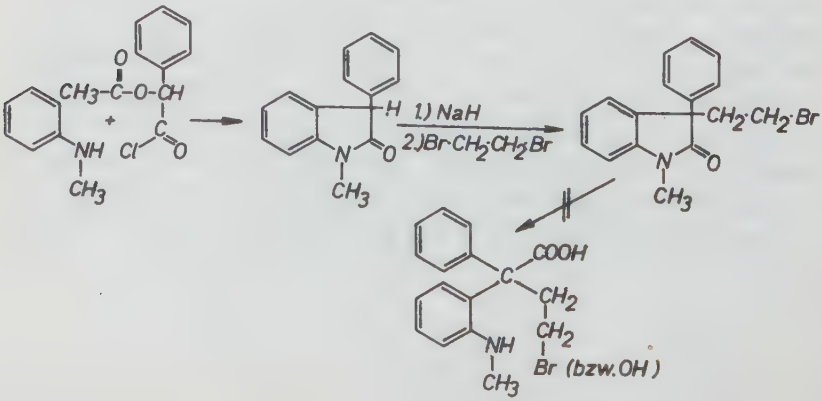
Die Darstellung des hierfür als Ausgangsmaterial erforderlichen α,α-Diphenylbuttersäurederivates über die o-Nitrophenyl-phenylessigsäure mit anschließender Bromäthylierung der α-Stellung war nicht möglich gewesen, da, wie bereits gezeigt wurde, o-Nitrophenyl-phenylessigsäurederivate sich nicht darstellen lassen. Eine mögliche Synthese konnte von dem 1-Methyl-3-phenyl-oxindol-(2) ausgehen, das in 3-Stellung zusätzlich einen β-Bromäthyl- bzw. β-Hydroxyäthylrest trägt. V. BAEYER und COMSTOCK (47) führten das Oxindol durch Erhitzen mit Baryt auf 150° in das Bariumsalz der o-Aminophenylessigsäure über. NEBER und RÖCKER (48) gelang die Ringöffnung des N-Acetyloxindols mittels Alkali unter Bildung von o-(N-Acetylamino)-phenylessigsäure. ZAUGG und Mitarbeiter (49) führten 3-Phenylbenzofuranon-(2) mit Natriumhydrid und Äthylendibromid in das entsprechende 3-(β-Bromäthyl)-derivat über, welches beim Behandeln mit Natriummethylatlösung und anschließender Destillation 4-Phenyl-4-carbomethoxy-2,3-dihydrobenzopyran ergab:



Eine Übertragung der genannten Versuchsbedingungen auf das 1-Methyl-3-phenyl-3-(β-bromäthyl)-oxindol-(2) sollte unter Ringöffnung zur α-(o-Aminophenyl)-α-phenyl-γ-brom- bzw. hydroxy-buttersäure führen, die die Voraussetzung für einen Ringschluß zum 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinderivat erfüllt. Die Darstellung des erforderlichen Oxindolderivates erfolgte auf nachstehende Weise.

a) Darstellung von 1-Methyl-3-phenyl-3-(β-bromäthyl)-oxindol-(2) und Versuche zur hydrolytischen Ringöffnung.

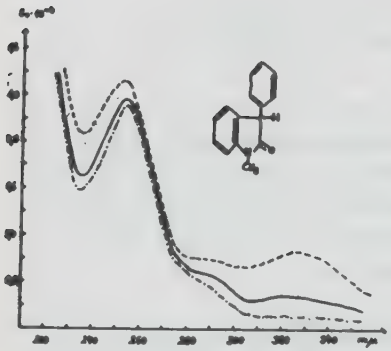
Nach einer von SPEETER (50) in einer amerikanischen Patentschrift angegebenen Methode wurde N-Methylanilin mit Acetylmandelsäurechlorid unter Erhitzen und durch anschließende Behandlung mit Natronlauge zum Mandelsäure-N-methylanilid umgesetzt, das mit konzentrierter Schwefelsäure durch Zyklisierung in 1-Methyl-3-phenyloxindol-(2) übergeführt wurde. Da letzteres in Form seiner Natriumverbindung mit β-(Acetoxy)-äthylchlorid nur zu einem öligen, nicht kristallisierbaren Produkt umgesetzt werden konnte, wurde nach einer von ZAUGG und DE NET (51) angegebenen Methode das kristallisierbare 1-Methyl-3-phenyl-3-(β-bromäthyl)-oxindol-(2) dargestellt. Das 1-Methyl-3-phenyloxindol-(2) wurde zunächst in Toluol mit Natriumhydrid in die Natriumverbindung übergeführt und anschließend mit Äthylendibromid umgesetzt:



Eine Ringöffnung dieses Oxindolderivates ließ sich selbst durch 24-stündiges Erhitzen mit wässerigem Alkali im Bombenrohr bei Temperaturen von 140 - 340° nicht erreichen. Es konnte nur ein bei 263 - 265° schmelzendes Hydrolyseprodukt gefaßt werden, bei dem es sich um das entsprechende 3-(ß-Hydroxyäthyl)-derivat handelte. Ebenso wurde versucht, ob dieses Oxindolderivat, das als ein Lactam aufgefaßt werden kann, sich mit Mineralsäuren zum Diphenylessigsäurederivat hydrolysieren läßt. Obiges Oxindolderivat war bei Versuchen dieser Art sogar gegen Bromwasserstoffsäure im Bombenrohr bei 140° vollkommen beständig; das bei 113 - 114° schmelzende Ausgangsmaterial konnte stets quantitativ wieder zurückgewonnen werden.

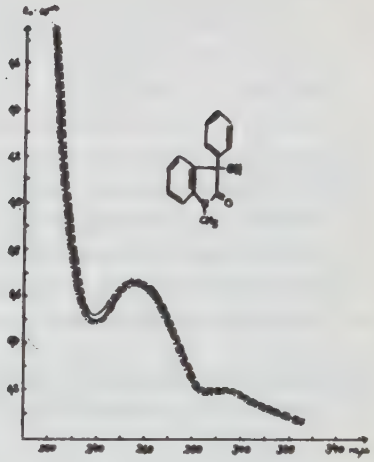
Das in 3-Stellung disubstituierte 1-Methyloxindol ist offenbar außerordentlich stabil. Es interessierte deshalb in diesem Zusammenhang noch, ob eine Ringöffnung eventuell dann zu erreichen ist, wenn die 3-Stellung nur monosubstituiert ist. Bei entsprechenden Versuchen, das 1-Methyl-3-phenyloxindol-(2) mittels methanolischer Kalilauge während 4 Stunden unter Rückfluß zu hydrolysieren, wurde ein kristallisierbares Hydrolyseprodukt erhalten, dessen Elementaranalyse eine Summenformel von $C_{15}H_{13}NO_2$ ergab. Diese unterschied sich von derjenigen der o-(N-Methylamino)-phenyl-phenylessigsäure lediglich durch eine Differenz von zwei Wasserstoffatomen ($C_{15}H_{15}NO_2$). Da diese Verbindung weder in verdünnten Alkalien noch in verdünnten Mineralsäuren löslich war, und das UV-Spektrum sich weniger von dem des Ausgangsmaterials als von den UV-Spektren der Diphenylessigsäure und des o-Aminodiphenylmethans unterschied, konnte eine Ringöffnung der erwarteten Art kaum eingetreten sein.

UV-Spektrum Nr. 6



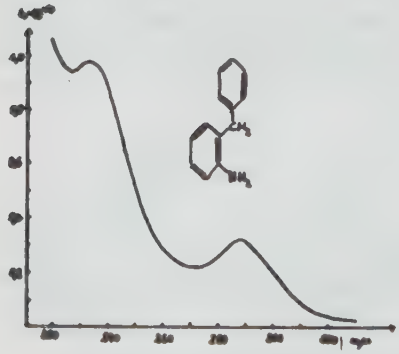
1-Methyl-3-phenyloxindol
Konzentration: 9.10^{-5} mol/l
Lösungsmittel: Methanol
_____ neutrale Lösung
--------- alkalische Lösung
-.-.-.-.- saure Lösung

UV-Spektrum Nr. 7



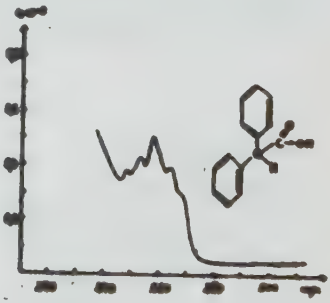
1-Methyl-3-phenyl-3-hydroxyoxindol
Konzentration: $5,5.10^{-5}$ mol/l
Lösungsmittel: Methanol
_____ neutrale Lösung
------- alkalische Lösung
-.-.-.- saure Lösung

UV-Spektrum Nr. 8



o-Amino-diphenylmethan
Konzentration: $8,6.10^{-5}$ mol/l
_____ neutrale Lösung

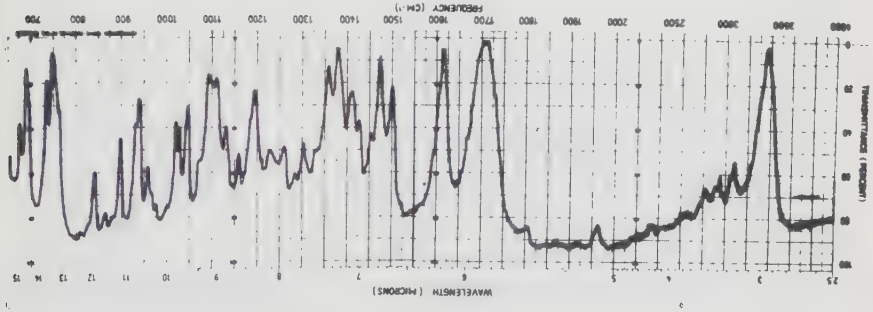
UV-Spektrum Nr. 9



Diphenylessigsäure
Konzentration: $9,4.10^{-4}$ mol/l
_____ neutrale Lösung

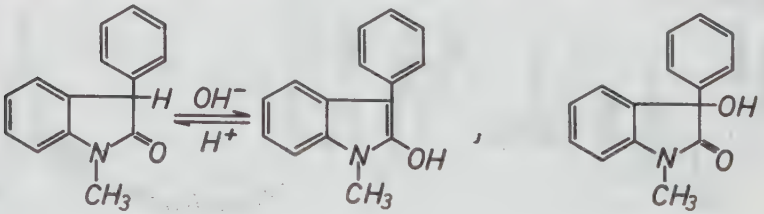
Das IR-Spektrum des Hydrolyseproduktes zeigt eine starke Absorptionsbande bei 3370 cm^{-1} und machte deshalb eine alkoholische Hydroxylgruppe (3200-3400 cm^{-1}) wahrscheinlich und schließt gleichzeitig eine freie aliphatische Carboxylgruppe (2500-2700 cm^{-1}) weitgehend aus. Eine starke Absorptionsbande bei 1705-1715 cm^{-1} kann als Ausdruck für die Carbonylgruppe einer Carboxyl- oder einer Säureamidgruppierung gewertet werden. Da das Hydrolyseprodukt in Alkalien unlöslich ist, kann angenommen werden, daß keine freie Carboxylgruppe vorliegt, sondern daß es sich hierbei um ein Säureamid handeln muß.

IR-Spektrum Nr. I



1-Methyl-3-phenyl-3-hydroxy-oxindol-(2)

KENDALL und OSTERBERG (52) haben festgestellt, daß Oxindol beim Behandeln mit Lauge in Gegenwart von Luftsauerstoff in Dioxindol übergeht. Bei obigem Hydrolyseprodukt könnte es sich demnach um das 1-Methyl-3-phenyl-3-hydroxyoxindol-(2) handeln; der gefundene Schmelzpunkt von 137 - 138° stimmt mit den Literaturdaten überein. Die Unterschiede der UV-Spektren des Ausgangsmaterials und des Hydrolyseproduktes in Abhängigkeit vom pH-Wert sind dann auch verständlich. Das Ausgangsmaterial verfügt in 3-Stellung über ein Wasserstoffatom, so daß in Lösung ein Gleichgewicht der beiden tautomeren Formen vorliegt, das je nach pH-Wert auf die eine oder andere Seite verschoben wird. Beim Hydrolyseprodukt ist diese Tautomerie nicht mehr möglich, infolgedessen werden bei unterschiedlichen pH-Werten keine Veränderungen im spektralen Kurvenverlauf registriert:



1-Methyl-3-phenyloxindol *1-Methyl-3-phenyl-3-hydroxyoxindol*

Abschließend kann wiederum nur festgestellt werden, daß die Darstellung von 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinderivaten der eingangs erwähnten Art durch Zyklisierung von α-(o-Aminophenyl)-α-phenyl-γ-halogenbuttersäurederivaten nicht möglich ist, da diese sich über eine Ringöffnung entsprechender Oxindolderivate nicht darstellen lassen.

Experimenteller Teil

Anmerkungen:

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Ilse Beetz, vorm. Dr. Ing. A. Schoeller, Kronach (Oberfranken), und im Mikroanalytischen Laboratorium A. Bernhardt, Mülheim/Ruhr ausgeführt.

Die UV-Absorptionsspektren wurden im Spektralphotometer Graphi-Spectral 1532, Jouan Paris, in Quarzküvetten von der Schichtdicke 1 cm aufgenommen.

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem Perkin-Elmer-Gerät in KBr-Presslingen.

Die Schmelzpunkte wurden in einem Schmelzpunktapparat nach Thiele oder im elektrischen Schmelzblock (Bender & Hobein AG. Zürich) bestimmt und sind unkorrigiert.

Darstellung von 1,2-Dimethyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (I)

a) Darstellung von β-Anilinocrotonsäuremethylester.

93,1 g Anilin (1 Mol) und 116,1 g Acetessigsäuremethylester (1 Mol) werden 48 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das abgeschiedene Wasser wird im Scheidetrichter entfernt und das dünnflüssige Öl aus Methanol kristallisiert, wobei farblose Nadeln erhalten werden.

Ausbeute: 180 g (93,6 % d. Th.) Fp 52°
Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, unlöslich in Petroläther, Wasser.

$C_{11}H_{13}NO_2$ (MG 191,2)

b) Darstellung von 2-Methyl-4-hydroxychinolin.

63,7 g β-Anilinocrotonsäuremethylester (0,3 Mol) werden in einem 250 ml Rundkolben im Ölbad rasch auf 240 - 260° erhitzt, wobei eine gelbliche Flüssigkeit überdestilliert, und ein tiefroter harziger Rückstand zurückbleibt. Dieser wird mehrmals mit heißem Wasser ausgezogen. Die vereinten wässerigen Lösungen werden mit Kohle geklärt und eingeengt. Beim Erkalten kristallisieren farblose Nadeln aus.

Ausbeute: 13,2 g (24,6 % d. Th.) Fp 230 - 231°
Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, heißem Wasser,
schwer löslich in Äther, Benzol, kaltem Wasser.

$C_{10}H_9NO$ (MG 159,2)

c) Darstellung von 2-Methyl-4-methoxychinolin.

16 g 2-Methyl-4-hydroxychinolin (0,1 Mol) werden in Methanol gelöst und mit einem Überschuß ätherischer Diazomethanlösung (8,4 g; ca. 0,2 Mol) versetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird das Lösungsmittel abdestilliert, und der ölige Rückstand aus heißem Wasser kristallisiert, wobei farblose Nadeln erhalten werden.

Ausbeute: 14,8 g (85,6 % d. Th.) Fp 82 - 83°

Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, heißem Wasser,
schwer löslich in Äther, Benzol, kaltem Wasser.

$C_{11}H_{11}NO$ (MG 173,2)

d) Darstellung von 1,2-Dimethyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin.

17,3 g 2-Methyl-4-methoxychinolin (0,1 Mol) werden im Bombenrohr 5 Minuten lang auf 305 - 310° erhitzt. Das Bombenrohr wird zerschlagen und in heißem Wasser ausgekocht. Das in Wasser unlösliche Öl wird mit Benzol extrahiert. Die Benzolphase wird mit Kohle geklärt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der ölige Rückstand wird aus Benzol kristallisiert, wobei farblose Nadeln erhalten werden, die mit $FeCl_3$-Lösung eine tiefrote Färbung ergeben.

Ausbeute: 9 g (57,8 % d. Th.) Fp 159 - 161°

Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, heißem Aceton, schwer löslich in Wasser, kaltem Benzol.

$C_{11}H_{11}NO$ (MG 173,2)

e) Darstellung von 1,2-Dimethyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,4-dihydrochinolin.

3,5 g 1,2-Dimethyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin (20 mMol) werden in 20 ml Äther gelöst und einer ätherischen Grignardlösung (40 mMol; 0,48 g Magnesium und 3,1 g Brombenzol in 20 ml Äther) zugetropft, wobei sich ein roter Niederschlag bildet. Nach Beendigung des Zutropfens wird die Mischung 30 Minuten lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der rote Komplex unter Kühlung mit Eis/konz. Salzsäure hydrolysiert.

Die salzsaure Wasserphase wird nach Zusatz von 5 g Ammoniumchlorid mit konz. Ammoniak versetzt, und der ausgefallene Niederschlag mit Äther extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird das farblose Öl aus Methanol/Äther kristallisiert, wobei farblose Nadeln erhalten werden.

Ausbeute: 1,7 g (37,4 % d. Th.) Fp 220 - 222°

Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, Äther, unlöslich in Wasser, Petroläther.

$C_{17}H_{17}NO$ (MG 251,3)

f) Darstellung von 1,2-Dimethyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin.

1,7 g 1,2-Dimethyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,4-dihydrochinolin (6,8 mMol) werden in 10 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von Raney-Nickel 3 Stunden lang hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Nach dem Kristallisieren aus Äther werden farblose Nadeln erhalten.

Ausbeute: 1,2 g (70,6 % d. Th.) Fp 204 - 206°

Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, Benzol, unlöslich in Wasser, Petroläther.

$C_{17}H_{19}NO$ (MG 253,3)

β-Anilinobuttersäuremethylester

20 g β-Anilinocrotonsäuremethylester (0,1 Mol) (s. S. 65) werden in 500 ml Methanol gelöst und mit Raney-Nickel hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert, wobei als Rückstand ein gelbliches Öl erhalten wird.

Ausbeute: 19,8 g (98 % d. Th.) $Kp_{0,9}$ 144 - 146°
Fp (Hydrochlorid) 137 - 139°

Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, Äther, Benzol, Pyridin,
schwer löslich in Petroläther.

$C_{11}H_{15}NO_2$ (MG 193,2)

β-(N-Tosylanilino)-buttersäuremethylester (II)

Zu einer Lösung von 64,4 g β-Anilinobuttersäuremethylester (0,33 Mol) in 600 ml Pyridin werden innerhalb von 20 Minuten portionsweise 63,5 g p-Toluolsulfochlorid (0,33 Mol) unter Umschütteln zugegeben. Nach kurzem Stehen bei Raumtemperatur wird die Lösung 15 Minuten auf dem Glycerinbad auf 100° erwärmt und anschließend 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit 800 ml Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Phase wird mit 10 %iger Salzsäure, 5 %iger Kalilauge, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat sicc. getrocknet und eingeengt, wobei ein gelblicher kristalliner Rückstand verbleibt. Nach dem Umkristallisieren aus Äther/Petroläther werden farblose Nadeln erhalten.

Ausbeute: 98,4 g (85 % d. Th.) Fp 81 - 83°

Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, Äther, Benzol, Chloroform,
unlöslich in Wasser, Petroläther.

$C_{18}H_{21}NO_4S$ (MG 347,4)

β-(N-Tosylanilino)-buttersäure (III)

17,3 g β-(N-Tosylanilino)-buttersäuremethylester (50 mMol) werden in 215 ml Dioxan gelöst. Nach Zugabe von 80 ml Wasser und 30 ml konz. Salzsäure wird 3 Stunden lang auf dem Glycerinbad zum Sieden erhitzt. Anschließend wird die Lösung bis zur Hälfte eingeengt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Die wässerige Phase wird dann mit verd. Salzsäure angesäuert, wobei sich die β-(N-Tosylanilino)-buttersäure als Öl abscheidet, welches beim Stehen kristallin erstarrt. Der Kristallkuchen wird abgesaugt und aus Benzol in farblosen Nadeln kristallisiert.

Ausbeute: 14,2 g (85,5 % d. Th.) Fp 140 - 141°
Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, Essigester,
unlöslich in Wasser, Petroläther.

$C_{17}H_{19}NO_4S$ (MG 333,4)

N-Tosyl-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (IV)

50 g β-(N-Tosylanilino)-buttersäure (0,15 Mol) werden in 315 ml wasser- und thiophenfreiem Benzol suspendiert und mit 34,4 g PCl_5 (0,165 Mol) versetzt, wobei eine heftige Gasentwicklung eintritt. Nach halbstündigem Erhitzen zum Sieden wird die Lösung bis zur kristallinen Abscheidung des Benzols gekühlt und mit einer Lösung von 24,4 ml $SnCl_4$ (54,7 g ≙ 0,21 Mol) in 12 ml wasser- und thiophenfreiem Benzol versetzt. Die Lösung wird 5 Minuten lang geschüttelt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei sich ein rotbrauner Niederschlag absetzt. Das Gemisch wird bis zur kristallinen Abscheidung des Benzols gekühlt. Nach Zugabe von einem Liter Äther wird unter Eiskühlung 1,5 Liter 18 %ige Salzsäure unter Umschütteln zugetropft, wobei darauf zu achten ist, daß die Temperatur der Lösung 15° nicht übersteigt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 18 %iger Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, 5 %iger Kalilauge, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat sicc. getrocknet, mit Kohle geklärt und eingeengt. Das zurückbleibende gelbe Öl wird in heißem Äthanol gelöst. Beim Erkalten der Lösung scheiden sich schwach gelb gefärbte Kristalle ab. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol werden farblose Rhomben erhalten.

Ausbeute: 26,1 g (55,2 % d. Th.) Fp 97 - 98°

Löslichkeiten: löslich in Methanol, Äthanol, Äther, Benzol, unlöslich in Wasser, Petroläther.

$C_{17}H_{17}NO_3S$ (MG 315,4)

	C %	H %	N %	O %	S %
ber.:	64,75	5,43	4,44	15,30	10,17
gef.:	65,61	5,34	4,41	--	--

2-Methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (V)

15 g N-Tosyl-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (47,5 mMol) werden mit je 55 ml konz. Salzsäure, Eisessig und 25 ml Wasser solange zum Sieden erhitzt, bis eine klare grün-gelbe Lösung entstanden ist. Nach dem Abkühlen wird mit 250 ml Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die wässerige Phase wird mit festem Natriumhydrogencarbonat alkalisiert und der ausgefallene kristalline Niederschlag mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung zeigt eine blaue Fluoreszenz. Nach dem Waschen mit 5 %iger Kalilauge, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung wird sie mit Natriumsulfat sicc. getrocknet und eingeengt. Der grüne kristalline Rückstand wird aus Äther/Petroläther umkristallisiert, wobei hellgrüne Nadeln erhalten werden.

Ausbeute: 7,3 g (95,1 % d. Th.) Fp 100 - 102°

Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol und Äthanol (mit tiefgelber Farbe), Äther, Benzol, Essigester, schwer löslich in Wasser.

$C_{10}H_{11}NO$ (MG 161,2)

	C %	H %	N %	O %
ber.:	74,51	6,88	8,69	9,92
gef.:	72,56	6,67	8,64	--

2-Methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (VI)

10 g 2-Methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (60,2 mMol) werden in ätherischer Lösung (50 ml) unter Rühren einer ätherischen Phenylmagnesiumbromidlösung (0,125 Mol; 2,98 g Magnesium und 19,5 g Brombenzol in 100 ml Äther) zugetropft, wobei sich ein roter Niederschlag abscheidet. Nach Beendigung des Zutropfens wird die Mischung 15 Minuten lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der rote Komplex unter Kühlung mit Eis/konz. Salzsäure hydrolysiert. Die gelbe ätherische Phase wird mit 3n-Salzsäure ausgeschüttelt und die salzsauren Phasen vereinigt. Die salzsaure Phase wird nach Zugabe von 5 g Ammoniumchlorid mit konz. Ammoniak versetzt, und der ausgefallene gelbe Niederschlag mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat sicc. wird der Äther abdestilliert, wobei ein gelber kristalliner Rückstand verbleibt. Nach dem Umkristallisieren aus Äther/Petroläther werden farblose Nadeln erhalten.

Ausbeute: 5,1 g (34,4 % d. Th.) Fp 190 - 191°
Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, Äther, Benzol,
schwer löslich in Petroläther.

$C_{16}H_{17}NO$ (MG 239,3)

	C %	H %	N %	O %
ber.:	80,30	7,16	5,85	6,68
gef.:	79,88	7,23	5,92	--

N-Tosyl-2-methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (VII)

2 g 2-Methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (8,4 mMol) werden in 10 ml Pyridin gelöst und unter Umschütteln mit 1,8 g p-Toluolsulfochlorid (9,4 mMol) versetzt. Die Lösung wird 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten werden 30 ml Wasser zugegeben und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wird mit 10 %iger Salzsäure, 5 %iger Kalilauge, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und zur Trockne eingedampft. Der kristalline Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert, wobei farblose Blättchen erhalten werden.

Ausbeute: 2,7 g (82,1 % d. Th.) Fp 193 - 195°

Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, Essigester,
unlöslich in Petroläther, Wasser, 3n-Salzsäure.

$C_{23}H_{23}NO_3S$ (MG 393,5)

	C %	H %	N %	O %	S %
ber.:	70,20	5,89	3,56	12,19	8,15
gef.:	--	--	--	--	8,27

2-Methyl-4-(o-chlorphenyl)-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (VIII).

5 g 2-Methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (31 mMol) werden in ätherischer Lösung (20 ml) unter Rühren einer ätherischen o-Chlorphenylmagnesiumbromidlösung (62 mMol; 1,49 g Magnesium und 11,9 g o-Chlorbrombenzol in 50 ml Äther) zugetropft, wobei sich ein roter Niederschlag abscheidet. Nach Beendigung des Zutropfens wird die Mischung 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der rote Komplex mit Eis/konz. Salzsäure hydrolysiert. Die gelbe ätherische Phase wird mit 3n-Salzsäure ausgeschüttelt und die salzsauren Phasen vereinigt. Nach Zugabe von 2,5 g festem Ammoniumchlorid wird die salzsaure Phase mit konz. Ammoniak versetzt und der ausgefallene gelbe Niederschlag mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase wird nach dem Trocknen mit Natriumsulfat sicc. eingedampft, wobei ein gelbes kristallines Produkt als Rückstand verbleibt. Nach dem Umkristallisieren aus Äther werden farblose Blättchen erhalten.

Ausbeute: 2,5 g (30 % d. Th.) Fp 145 - 147°

Löslichkeiten: löslich in Methanol, Äthanol, Äther, Benzol, unlöslich in Wasser, Petroläther.

$C_{16}H_{16}NOCl$ (MG 273,8)

	C %	H %	N %	O %	Cl %
ber.:	70,20	5,88	5,12	5,84	12,95
gef.:	70,62	6,20	--	--	11,76

N-Acetyl-2-methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (IX)

2 g 2-Methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (8,4 mMol) werden in 5 ml Acetanhydrid gelöst und nach Zusatz von 5 ml Pyridin 24 Stunden lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. verbleibt ein weißer kristalliner Rückstand, der sich aus Äther/Petroläther in farblosen Blättchen kristallisieren läßt.

Ausbeute: 1,8 g (76,6 % d. Th.) Fp 129 - 131°

Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, Äther, unlöslich in Petroläther, 3n-Salzsäure.

$C_{17}H_{17}NO_2$ (251,4)

	C %	H %	N %	O %
ber.:	76,84	6,83	4,98	11,36
gef.:	77,27	6,78	--	--

N-Tosyl-2-methyl-4-phenyl-1,2-dihydrochinolin (X)

a) 2 g N-Tosyl-2-methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (5,1 mMol) werden in 20 ml Benzol gelöst und nach Zugabe von 1,1 g PCl_5 (5,3 mMol) 15 Minuten lang auf 50° erwärmt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der ölige Rückstand wird aus Äther kristallisiert, wobei farblose Nadeln erhalten werden.
Ausbeute: 1,7 g (89,1 % d. Th.) Fp 159 - 160°

b) 2 g N-Tosyl-2-methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (5,1 mMol) werden in 50 ml trockenem Äther gelöst; in diese Lösung wird zwei Stunden lang HCl-Gas eingeleitet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, und der Rückstand aus Äther in farblosen Nadeln kristallisiert.
Ausbeute: 1,6 g (83,8 % d. Th.) Fp 159 - 161°

c) 500 mg N-Tosyl-2-methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (1,25 mMol) werden mit 5 ml Acetanhydrid eine Stunde lang zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand aus Äther kristallisiert, wobei farblose Nadeln erhalten werden.
Ausbeute: 390 mg (81,7 % d. Th.) Fp 159 - 160°

$C_{23}H_{21}NO_2S$ (MG 375,5)

	C %	H %	N %	O %	S %
ber.:	73,58	5,64	3,73	8,52	8,59
gef.:	73,73	5,60	3,91	--	--

α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-butyronitril (XI)

70,3 g Phenylacetonitril (0,6 Mol) werden in 250 ml trockenem Benzol mit 24,4 g Natriumamid (0,6 Mol) unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß umgesetzt und anschließend mit einer Lösung von 70 g N-Methyl-N-(ß-chloräthyl)-anilin (0,41 Mol) in 130 ml wasserfreiem Benzol unter Eiskühlung und heftigem Rühren versetzt. Das Reaktionsgemisch wird vier Stunden lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird das abgeschiedene Natriumchlorid durch mehrmaliges Ausschütteln mit Wasser entfernt. Die organische Phase wird mit 3n-Salzsäure ausgeschüttelt, die verbleibende salzsaure Wasserphase mit festem Natriumhydrogencarbonat alkalisiert und mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase wird mit Natriumsulfat sicc. getrocknet und eingedampft. Der gelbe ölige Rückstand wird bei 0,2 mm Hg destilliert, wobei ein tiefgelbes Öl erhalten wird.

Ausbeute: 65,2 g (63,1 % d. Th.) $K_{P_{0,2}}$ 152 - 155°

Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, Äther, Benzol,
unlöslich in Petroläther.

$C_{17}H_{18}N_2$ (MG 250,3)

	C %	H %	N %
ber.:	81,56	7,25	11,19
gef.:	80,19	7,40	11,84

α-Phenyl-γ-(N-methyl-p-bromanilino)-butyronitril (XII)

a) 7,5 g α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-butyronitril (30 mMol) werden in 25 ml wasserfreiem Benzol gelöst und bei Raumtemperatur tropfenweise unter Rühren mit 1,7 ml Brom (66 mMol) versetzt, wobei anfänglich rasche Entfärbung des Broms eintritt. Die rotgelbe Lösung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach dem Abtrennen im Scheidetrichter wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat sicc. getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der verbleibende rotbraune ölige Rückstand wird bei 0,1 mm Hg destilliert, wobei ein tiefgelbes Öl erhalten wird.
Ausbeute: 5 g (50,7 % d. Th.) $K_{P_{0,1}}$ 163 - 166°

b) 5,3 g Phenylacetonitril (45 mMol) werden in 30 ml wasserfreiem Benzol mit 1,7 g Natriumamid (45 mMol) unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß umgesetzt und anschließend mit einer Lösung von 7,5 g N-Methyl-N-(β-chloräthyl)-p-bromanilin (30 mMol) in 50 ml wasserfreiem Benzol unter Eiskühlung und kräftigem Rühren versetzt. Nach vierstündigem Erhitzen zum Sieden wird die Mischung mehrmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt und mit 3n-Salzsäure ausgeschüttelt. Die salzsaure Phase wird mit Kohle geklärt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat sicc. getrocknet und eingedampft. Der verbleibende rotbraune ölige Rückstand wird bei 0,1 mm Hg destilliert, wobei ein tiefgelbes Öl erhalten wird.
Ausbeute: 4,1 g (41,5 % d. Th.) $K_{P_{0,1}}$ 160 - 165°

Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, Äther, Benzol,
unlöslich in Petroläther.

$C_{17}H_{17}N_2Br$ (MG 329,2)

	C %	H %	N %	Br %
ber.:	62,01	5,29	8,50	24,27
gef.:	61,11	5,10	8,23	25,09

α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-buttersäure (XIII)

25 g α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-butyronitril (0,1 Mol) werden in 100 ml konz. Salzsäure gelöst und acht Stunden lang zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird unter Kühlung mit 20 %iger Natronlauge alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Die alkalische Wasserphase wird mit 1n-Salzsäure bis zum isoelektrischen Punkt (pH = 6,3) angesäuert, und das abgeschiedene Öl mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wird mit Natriumsulfat sicc. getrocknet und eingedampft. Der verbleibende ölige Rückstand wird aus Äther kristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol werden farblose Nadelbüschel erhalten.

Ausbeute: 21,5 g (80 % d. Th.) Fp 44 - 46°

Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, Natriumhydrogencarbonatlösung, schwer löslich in kaltem Äther, kaltem Benzol.

$C_{17}H_{18}NO_2$ (MG 268,3)

α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-buttersäuremethylester (XIV)

26,9 g α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-buttersäure (0,1 Mol) werden in 200 ml absolutem Methanol gelöst und drei Stunden lang unter Einleiten von HCl-Gas zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel abdestilliert, der verbleibende ölige Rückstand mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat sicc. getrocknet und eingeengt, wobei ein kristalliner Rückstand verbleibt. Nach dem Umkristallisieren aus Äther werden farblose Nadeln erhalten.

Ausbeute: 24,2 g (85,4 % d. Th.) Fp 30 - 32°

Löslichkeiten: löslich in Methanol, Äthanol, Äther, Benzol, unlöslich in Petroläther.

$C_{18}H_{21}NO_2$ (MG 283,4)

	C %	H %	N %	O %
ber.:	76,29	7,47	4,94	11,29
gef.:	76,48	7,68	5,02	---

α-Phenyl-γ-(N-methyl-p-bromanilino)-buttersäuremethylester (XV)

10 g α-Phenyl-γ-(N-methyl-p-bromanilino)-butyronitril (30 mMol) werden mit 100 ml konz. Salzsäure drei Stunden lang zum Sieden erhitzt. Die klare Lösung wird unter Kühlung mit 20 %iger Natronlauge versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die verbleibende alkalische Wasserphase wird mit 1n-Salzsäure bis zum isoelektrischen Punkt (pH = 6,3) angesäuert, und das abgeschiedene Öl mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt, wobei ein grünliches Öl erhalten wird.
Ausbeute: 9,8 g (92,7 % d. Th.)

9,8 g α-Phenyl-γ-(N-methyl-p-bromanilino)-buttersäure (28,1 mMol) werden in 100 ml absolutem Methanol gelöst und mit einem Überschuß ätherischer Diazomethanlösung (56 mMol; ca. 2,35 g Diazomethan in 150 ml Äther) versetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung (zwei Stunden) wird das Lösungsmittel abdestilliert, und der verbleibende kristalline Rückstand aus Methanol in farblosen Rhomben kristallisiert.
Ausbeute: 8,4 g (82,4 % d. Th.) Fp 70 - 72°
Löslichkeiten: löslich in Methanol, Äthanol, Äther, Benzol, unlöslich in Petroläther.
$C_{18}H_{20}NO_2Br$ (MG 362,3)

	C %	H %	N %	O %	Br %
ber.:	59,67	5,56	3,87	8,85	22,05
gef.:	60,17	5,61	--	--	24,27

α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-buttersäurehydrazid (XVI)

8,5 g α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-buttersäuremethylester (30 mMol) werden in 50 ml heißem Äthanol gelöst und nach Zugabe eines Überschusses an Hydrazinhydrat drei Stunden lang zum Sieden erhitzt. Die klare Lösung wird eingedampft, wobei ein kristalliner Rückstand erhalten wird. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol werden farblose Prismen erhalten.

Ausbeute: 7,1 g (83,5 % d. Th.) Fp 75 - 77°

Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, Äther, Benzol, 1n-Salzsäure, unlöslich in Petroläther

$C_{17}H_{21}N_3O$ (MG 283,4)

	C %	H %	N %	O %
ber.:	72,05	7,47	14,38	5,64
gef.:	71,82	7,45	14,72	--

α-Phenyl-γ-(N-methyl-p-nitrosoanilino)-buttersäureamid (XVII)

8,5 g α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-buttersäurehydrazid (30 mMol) werden in 150 ml 1n-Salzsäure gelöst und unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit einer wässerigen Lösung von 4,54 g Natriumnitrit (65,7 mMol) versetzt. Beim Eintropfen der Natriumnitritlösung färbt sich die Lösung zunächst gelbgrün, alsbald scheidet sich ein grüner harziger Niederschlag ab. Nach Beendigung des Zutropfens wird das Reaktionsgemisch eine Stunde lang auf 60° erwärmt. Nach Zugabe von 150 ml Äthanol und 100 ml konz. Ammoniak entsteht eine tiefgrüne Lösung, die drei Stunden lang auf 70° erwärmt wird. Die Lösung wird bis auf 50 ml eingeengt, wobei sich ein kristalliner grünschwarzer Niederschlag abscheidet. Dieser wird abgesaugt und aus Chloroform in schwarzgrünen stark fluoreszierenden Blättchen kristallisiert.

Ausbeute: 6,4 g (71,7 % d. Th.) Fp 176 - 177°

Löslichkeiten: leicht löslich in heißem Methanol, heißem Äthanol, Aceton,
schwer löslich in Benzol, Chloroform, Äther.

$C_{17}H_{19}N_3O_2$ (MG 297,4)

	C %	H %	N %	O %
ber.:	68,66	6,44	14,13	10,76
gef.:	68,17	6,42	13,64	---

α-Phenyl-γ-(N-methyl-p-bromanilino)-buttersäurehydrazid XVIII)

Analog der Darstellung von Verbindung XVI wird aus 7,2 g α-Phenyl-γ-(N-methyl-p-bromanilino)-buttersäuremethylester (20 mMol) und Hydrazinhydrat das entsprechende Hydrazid dargestellt. Die Verbindung wird aus Methanol in farblosen Nadeln erhalten.

Ausbeute: 6,4 g (88,9 % d. Th.) Fp 136 - 138°

Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, unlöslich in Petroläther.

$C_{17}H_{20}N_3OBr$ (MG 362,3)

α-Phenyl-γ-(N-methyl-p-bromanilino)-buttersäureamid (XIX)

Analog der Darstellung von Verbindung XVII wird aus 3,6 g α-Phenyl-γ-(N-methyl-p-bromanilino)-buttersäurehydrazid (10 mMol) durch Einwirkung von salpetriger Säure und anschließendem Erwärmen mit Äthanol/konz. Ammoniak das α-Phenyl-γ-(N-methyl-p-bromanilino)-buttersäureamid dargestellt. Beim Kristallisieren aus Methanol werden farblose Rhomben erhalten.

Ausbeute: 1,8 g (51,9 % d. Th.) Fp 126 - 127°

Löslichkeiten: löslich in Methanol, Äthanol, Äther, Benzol, unlöslich in Petroläther.

$C_{17}H_{19}N_2OBr$ (MG 347,3)

	C %	H %	N %	O %	Br %
ber.:	58,80	5,51	8,06	4,60	23,01
gef.:	58,89	5,67	8,41	--	---

o-(N-Tosyl)-aminophenyl-phenylmethan (XX)

a) o-Nitrophenyl-phenylmethan

17,1 g o-Nitrobenzylchlorid (0,1 Mol) werden in 150 ml wasserfreiem Benzol gelöst und nach Zugabe von 26,1 g $AlCl_3$ (0,2 Mol) 12 Stunden lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Eis/konz. Salzsäure versetzt, und die organische Phase abgetrennt. Nach mehrmaligem Waschen mit Wasser wird die organische Phase mit Natriumsulfat sicc. getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert, wobei als Rückstand ein gelbes Öl verbleibt.
Ausbeute: 13,7 g (64 % d. Th.)

b) o-Aminophenyl-phenylmethan

13,7 g o-Nitrophenyl-phenylmethan (64,2 mMol) werden in 200 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von Raney-Nickel hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme (8 Stunden) wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der verbleibende ölige Rückstand wird mit 100 ml 1n-Salzsäure versetzt, wobei ein kristalliner Niederschlag ausfällt. Dieser wird abfiltriert und mit einer Lösung von 1n-Natronlauge (50 ml) versetzt. Das hierbei sich abscheidende Öl wird mit Äther extrahiert. Nach dem Waschen und Trocknen mit Natriumsulfat sicc. wird der Äther abdestilliert, wobei als Rückstand ein hellgelbes Öl verbleibt.
Ausbeute: 10,2 g (92,1 % d. Th.)

c) o-(N-Tosyl)-aminophenyl-phenylmethan XX)

5 g o-Aminophenyl-phenylmethan (27,2 mMol) werden in 50 ml Pyridin gelöst und unter Umschütteln mit 5,7 g p-Toluolsulfochlorid (29,9 mMol) versetzt. Nach kurzem Stehen wird die gelbe Lösung 5 Minuten lang zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung wird mit 100 ml Äther verdünnt und mit 200 ml 10 %iger Salzsäure ausgeschüttelt. Beim Einengen der ätherischen Phase fallen weiße Kristalle aus, die aus Äther in farblosen Nadelbüscheln kristallisiert werden.

Ausbeute: 8,5 g (92,2 % d. Th.) Fp 130 - 131°

Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, schwer löslich in Äther, Benzol.

$C_{20}H_{19}NO_2S$ (MG 337,4)

	C %	H %	N %	O %	S %
ber.:	71,20	5,68	4,15	9,48	9,51
gef.:	71,15	5,59	--	--	9,43

o-[N-Tosyl-N-(β-oxyäthyl)-amino]-phenyl-phenylmethan (XXI)

7 g o-(N-Tosyl)-aminophenyl-phenylmethan (20,7 mMol) werden in einer Lösung von 1 g Ätznatron (25 mMol) in 25 ml Wasser heiß gelöst. Die Lösung wird auf 90° erwärmt und unter Rühren tropfenweise mit 1,5 ml Äthylenchlorhydrin (22,3 mMol) versetzt. Die klare Lösung wird beim Zutropfen zunächst trüb, später scheidet sich ein farbloses Öl ab. Nach Beendigung des Zutropfens wird die Mischung zwei Stunden auf 85 - 90° erwärmt. Nach dem Abkühlen erstarrt das ölige Produkt kristallin. Der Kristallkuchen wird abfiltriert und aus Äther in farblosen Nadeln kristallisiert.

Ausbeute: 6,6 g (83,4 % d. Th.) Fp 97 - 98°

Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, Äther, Aceton, Benzol, Essigester,
schwer löslich in Petroläther.

$C_{22}H_{23}NO_3S$ (MG 381,5)

	C %	H %	N %	O %	S %
ber.:	69,26	6,07	3,67	12,58	8,40
gef.:	69,24	6,04	--	---	8,32

o-[N-Tosyl-N-(β-acetoxyäthyl)-amino]-phenyl-phenylmethan (XXII)

5 g o-[N-Tosyl-N-(β-oxyäthyl)-amino]-phenyl-phenylmethan (15,7 mMol) werden mit 25 ml Acetanhydrid und 3 g Natriumacetat zwei Stunden lang zum Sieden erhitzt. Das Acetanhydrid wird i. Vak. abdestilliert, der ölige Rückstand in Äther aufgenommen und die Ätherphase mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat sicc. wird der Äther abdestilliert, wobei ein kristalliner Rückstand verbleibt. Nach dem Umkristallisieren aus Äther werden farblose Nadelbüschel erhalten.

Ausbeute: 6,0 g (90,1 % d. Th.) Fp 89 - 90°

Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, schwer löslich in Äther, Benzol.

$C_{24}H_{25}NO_4S$ (MG 423,5)

	C %	H %	N %	O %	S %
ber.:	68,06	5,95	3,30	15,11	7,57
gef.:	68,22	5,98	--	---	7,81

o-[N-Tosyl-N-(ß-acetoxyäthyl)-amino]-benzhydrol (XXIII)

4 g o-[N-Tosyl-N-(ß-acetoxyäthyl)-amino]-phenyl-phenylmethan (9,4 mMol) werden in 20 ml wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Nach Zugabe von 1,85 g Bromsuccinimid (10,3 mMol) wird das Gemisch eine Stunde lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Succinimid, welches sich während der Reaktion an der Oberfläche der Lösung abscheidet, abfiltriert. Das Filtrat wird eingeengt und der verbleibende ölige Rückstand durch Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von Chloroform als Elutionsmittel fraktioniert, wobei zwei Fraktionen erhalten werden (B und A). Fraktion A wird eingeengt, wobei ein öliger Rückstand verbleibt, der beim Verreiben mit wenig Äther durchkristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus Äther werden farblose Nadeln erhalten.
Ausbeute: 0,3 g (7,2 % d. Th.) Fp 95 - 97°
$C_{24}H_{25}NO_5S$ (MG 439,5)

	C %	H %	N %	O %	S %
ber.:	65,58	5,73	3,19	18,22	7,28
gef.:	65,24	5,75	3,21	---	7,37

Darstellung von α-Phenyl-3-brom-4-oxo-2,5-cyclohexadien -$\Delta^{1\alpha}$-acetonitriloxim (XXIV).

Eine Suspension von 6 g Ätzkali (0,1 Mol) in Pyridin wird bei 0° mit 9,26 g wasserfreiem Phenylacetonitril (80 mMol) versetzt. Unter Rühren wird tropfenweise eine Lösung von 16,2 g o-Bromnitrobenzol (80 mMol) in 30 ml Pyridin zugegeben. Nach Beendigung des Zutropfens wird eine Stunde lang bei 0° kräftig gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Essigester versetzt und bis zur völligen Entfernung des Pyridins mit salpetersäurehaltigem Wasser ausgeschüttelt. Die Essigesterphase wird mit Natriumsulfat sicc. getrocknet und eingeengt, wobei gelbe Nadeln erhalten werden.

Ausbeute: 3,0 g (12,4 % d. Th.) Fp 183° (Zers.)
Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, Benzol,
unlöslich in Petroläther, Wasser.

$C_{14}H_9BrN_2O$ (MG 301,21)

	C %	H %	N %	Br %	O %
ber.:	55,84	3,01	9,31	26,54	5,22
gef.:	56,05	3,37	9,20	26,54	--

Darstellung von α-Phenyl-3-chlor-4-oxo-2,5-cyclohexadien-$\Delta^{1\alpha}$-acetonitriloxim (XXV).

In 50 ml wasserfreiem tertiärem Butanol werden 0,4 g Kalium (10 mMol) gelöst und diese Lösung unter Rühren mit 1,1 g wasserfreiem Phenylacetonitril (10 mMol) versetzt. Nach dem Abkühlen auf 0° läßt man innerhalb von 15 Minuten eine Lösung von 1,5 g o-Chlornitrobenzol (10 mMol) in 20 ml wasserfreiem tertiärem Butanol unter Rühren zutropfen. Nach Beendigung des Zutropfens wird weitere 15 Minuten gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml Wasser versetzt und mit verd. Schwefelsäure auf pH 3 eingestellt. Die Lösung wird mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherphase mit Natriumsulfat sicc. getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit wenig Essigester kristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester werden gelbe Nadeln erhalten.

Ausbeute: 0,45 g (17,5 % d. Th.) Fp 186° (Zers.)

Löslichkeiten: leicht löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, Benzol,
unlöslich in Petroläther, Wasser.

$C_{14}H_9ClN_2O$ (MG 256,7)

	C %	H %	N %	Cl %	O %
ber.:	65,51	3,53	10,91	13,81	6,23
gef.:	65,73	3,69	10,90	13,72	--

Darstellung einer KOH-positiven Substanz und deren Hydrolyse zu einer Säure (XXVI).

15,64 g Kalium (0,4 Mol) werden in 360 ml wasserfreiem tertiärem Butanol gelöst und unter Rühren mit 46,84 g wasserfreiem Phenylacetonitril (0,4 Mol) versetzt. Nach dem Abkühlen auf 0° wird innerhalb von 15 Minuten eine Lösung von 63,02 g o-Chlornitrobenzol (0,4 Mol) in 120 ml wasserfreiem tertiärem Butanol unter Rühren zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird sofort mit verd. Salpetersäure angesäuert und die Hauptmenge des tertiären Butanols bei 40° im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen und mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt. Die Ätherphase wird mit Natriumsulfat sicc. getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit Essigester versetzt, wobei ein kristallines Produkt ausfällt, welches anschließend abgesaugt wird. Das Filtrat wird mit Benzol versetzt und durch Chromatographie an Silicagel unter Verwendung von Benzol fraktioniert. Die mit alkoholischer Kalilauge blau anfärbbare Fraktion wird abgetrennt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird ein rotbraunes Öl erhalten.
Ausbeute: 1,9 g

1 g des öligen Produktes wird mit 75 ml einer Lösung von Eisessig, Schwefelsäure und Wasser (1 : 1 : 1) eine Stunde lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibt ein öliger Rückstand, der aus Äther/Petroläther in Nadeln kristallisiert wird.
Ausbeute: 600 mg Fp 180 - 181°

$C_{15}H_{12}ClNO_4$ (MG 305,7)

	C %	H %	N %	Cl %	O %
ber.:	58,93	3,96	4,58	11,60	20,94
gef.:	58,38	3,63	4,59	11,37	---

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch unternommen, zwischen dem Stickstoffatom der Seitenkette und der ortho-Stellung eines Phenylrestes des Methadons (Polamidon$^{(R)}$) einen formalen Ringschluß durchzuführen. Das hierbei zu erwartende 4-Phenyl-4-R-1,2,3,4-tetrahydrochinolinderivat (R = $-COC_2H_5$; $-COOC_2H_5$; $-OOC_2H_5$) entspricht der Janssenschen Grundstruktur "A" (vgl. S. 2), in der die Substituenten untereinander verbunden sein können, und läßt somit eine analgetische Wirksamkeit erwarten. In der Literatur ist dieser Gedanke eines formalen Ringschlusses bisher nicht zu finden. Literaturmäßig ergab sich jedoch, daß ein solcher Ringschluß durchführbar sein müßte.

Präparativ kommen für die Darstellung der gewünschten 4-Phenyl-4-R-1,2,3,4-tetrahydrochinolinderivate vor allem zwei Synthesemöglichkeiten in Frage. Die erste geht von einem 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin aus, welches in 4-Stellung eine funktionelle Gruppe trägt, die durch geeignete Folgereaktionen die gewünschten Substituenten einzuführen gestattet. Die zweite Synthese sollte durch Zyklisierung einer entsprechend substituierten offenkettigen Verbindung direkt zum Tetrahydrochinolinderivat, dem gewünschten Endprodukt, führen.

Durch Zyklisierung von β-(N-Tosyl)-anilinobuttersäure und anschließende Hydrolyse wurde das 2-Methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin dargestellt und durch eine Grignard-Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid in 2-Methyl-4-phenyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin übergeführt. Die in 4-Stellung befindliche Hydroxylgruppe dieser Verbindung läßt sich nicht durch Halogen substituieren, da Verbindungen dieser Art sehr leicht Halogenwasserstoff bzw. Wasser abspalten und 2-Methyl-4-phenyl-1,2-dihydrochinolin bilden, welches in Gegenwart von Wasserstoffionen zu 2-Methyl-4-phenyl-chinolin und der entsprechenden Tetrahydroverbindung disproportionieren. Dieses Verhalten schloß die Möglichkeit aus, das Halogenatom gegen die Nitrilgruppe auszutauschen, und damit auch die Darstellung der gewünschten Tetrahydrochinolinderivate. Bei der Acetylierung der Hydroxyl-

gruppe kam es ebenfalls zu einer Dehydratisierung, so daß die den "umgekehrten Estern" des Pethidins formal entsprechende Verbindung nicht dargestellt werden konnte.

Für die Zyklisierung entsprechender offenkettiger Verbindungen zu Tetrahydrochinolinderivaten boten sich unterschiedliche Synthesewege (a-d) an.

a) Durch Kondensation von N-Methyl-β-chloräthylanilin mit Phenylacetonitril in Gegenwart von Natriumamid konnte α-Phenyl-γ-(N-methylanilino)-butyronitril dargestellt werden. Durch Verseifen dieser Verbindung und Methylierung wurde der entsprechende Buttersäuremethylester dargestellt, der über das Hydrazid in das Amid übergeführt wurde. Diese Buttersäurederivate ließen sich jedoch in α-Stellung nicht bromieren, so daß sich ein Ringschluß zwischen der α-Stellung und der o-Stellung des Anilinkernes durch eine Friedel-Crafts-Reaktion nicht verwirklichen ließ.

b) Die Umsetzung von Phenylglyoxylsäureäthylester mit 2-(N-Methylanilino)-äthylmagnesiumbromid ließ den α-Phenyl-α-hydroxy-γ-(N-methylanilino)-buttersäureäthylester erwarten, der sich durch Wasserabspaltung zu N-Methyl-4-phenyl-4-carbäthoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin zyklisieren lassen sollte. Bei der Grignard-Reaktion entstand jedoch nicht das gewünschte Produkt, sondern N,N'-Dimethyl-N,N'-diphenyl-1,4-diaminobutan als Nebenprodukt.

c) Ortho-substituierte Phenyl-phenylessigsäurederivate, die sich ebenfalls für Zyklisierungen anbieten, wurden auf unterschiedliche Weise darzustellen versucht.
Durch eine Friedel-Crafts-Reaktion wurde aus o-Nitrobenzylchlorid und Benzol o-Nitrodiphenylmethan dargestellt, welches katalytisch zu dem entsprechenden Aminoderivat reduziert wurde. Nach Tosylierung des Stickstoffatoms dieser Verbindung und anschließender Umsetzung mit Äthylenchlorhydrin wurde o-[N-Tosyl-N-(β-oxyäthyl)-amino]-phenylphenylmethan erhalten, dessen Hydroxylgruppe durch Acetylierung für die weiteren Reaktionen geschützt wurde. Das Diphenylmethanderivat ließ sich mit Bromsuccinimid nicht

in das entsprechende Diphenylbrommethanderivat überführen; infolgedessen konnte durch Umsetzung mit Kaliumcyanid und anschließende Verseifung des Nitrils das entsprechende Diphenylessigsäurederivat nicht dargestellt werden. Die Bromierungsversuche zeigten, daß eine Bromierung zwar möglich ist, daß die entstandene Bromverbindung jedoch so labil ist, daß sie für die beabsichtigten Umsetzungen unbrauchbar ist.

Die literaturmäßig bekannte Umsetzung von Diphenylmethan mit Kaliumamid und CO_2-Schnee zur Diphenylessigsäure führte bei analoger Durchführung mit dem o-[(N-Tosyl-N-(β-acetoxyäthyl)-amino]-phenyl-phenylmethan ebenfalls nicht zum Ziel.

Die Kondensation von o-Nitrohalogenbenzol mit Phenylacetonitril ließ o-Nitro-phenyl-phenylacetonitril erwarten, das nach Reduktion der Nitrogruppe und entsprechender Alkylierung der hierbei entstehenden Aminogruppe eine Zyklisierung zum Tetrahydrochinolinderivat erschließen sollte. Versuche dieser Art scheiterten daran, daß die Kondensation nicht im gewünschten Sinne verlief, sondern vorwiegend α-Phenyl-3-chlor-4-oxo-2,5-cyclohexadien-$\Delta^{1\alpha}$-acetonitril-oxim ergab.

Das erforderliche o-Nitrophenyl-phenylacetonitril darzustellen, war in der Arylierung von o-Nitrophenylacetonitril nach Friedel-Crafts gegeben. o-Nitrophenylacetonitril ließ sich jedoch in α-Stellung nicht bromieren, so daß o-Nitrophenyl-phenylacetonitril sich auch auf diese Weise nicht darstellen ließ.

Versuche, an Stelle der oben genannten Nitrile die entsprechenden Ester zu arylieren, verliefen ebenfalls ohne den gewünschten Erfolg.

:) Die eventuelle Ringöffnung von N-Methyl-3-phenyl-3-(β-bromäthyl)-oxindol-(2) führt zu α-Phenyl-α-(o-N-methyl)-phenyl-γ-brombuttersäure, die sich zum entsprechenden Tetrahydrochinolinderivat zyklisieren lassen sollte. Trotz verschiedenster Reaktionsbedingungen war es nicht möglich, den Oxindolring aufzuspalten, so daß auch eine Zyklisierung nicht versucht werden konnte.

Literaturverzeichnis

1) O. Schaumann, Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Pathol. Pharmakol. 196, 109 (1949).
2) P.A.J.Janssen, J.Pharmacy,Pharmacol. 13, 513 (1961).
3) W.Perkow, Arzneimittel-Forsch. 10, 848 (1960).
4) W.B.Wright et al. J.Amer.chem.Soc. 81, 1518 (1959).
5) O.J.Braenden,N.B.Eddy,H.Halbach, Bull.Wld.Hlth.Org. 13, 937 (1955).
6) E.Koenigs,E.Meimberg, Ber.dtsch.chem.Ges. 28, 1042 (1895).
7) G.W.Perold,F.V.K.von Reiche, J.Amer.chem.Soc. 79, 465-7 (1957).
8) M.Weidel, Mh.Chem. 2, 29 (1871); 3, 61 (1872).
9) S.D.Lesesne,H.R.Henze, J.Amer.chem.Soc. 64, 1897-1900 (1942).
10) R.F.Collins, J.chem.Soc. (London) 1960, 2053-9.
11) R.C.Fuson,H.L.Jackson,E.W.Grieshaber, J.org.Chemistry 16, 1529-35 (1951).
12) G.R.Clemo,N.D.Ghatge, J.chem.Soc. (London) 1955, 4347-9.
13) E.J.Zobian,W.S.Kelley,H.C.Dunathan, J.org.Chemistry 29, 584-8 (1964).
14) H.O.Huisman,W.M.Speckamp,U.K.Pandit, Recueil Trav.chim. 82 (9-10), 898-900 (1963).
15) H.Smith,G.H.Douglas,C.R.Walk, Exp. 20 (8), 418-9 (1964).
16) K.A.Jensen,F.Lundquist,E.Rekling,C.G.Wolffbrandt, Dansk Tidsskr.Farmaci 17, 173-82 (1943).
17) S.M.Mc Elvain,J.C.Safranski,Jr., J.Amer.chem.Soc. 72, 3134-8 (1950).
18) A.C.Kjaer,P.V.Petersen, Acta chem.Scand. 5, 1145-50 (1951).
19) H.Kawabata,Y.Nitta,T.Kasai, J.Pharm.Soc.Japan 69, 190-2 (1949).
20) M.Conrad,L.Limpach, Ber.dtsch.chem.Ges. 20, 944-54 (1887); 24, 2990 (1891).
21) H.Meyer, Mh.Chem. 27, 989 (1886).
22) W.S.Johnson,E.L.Woroch,B.G.Buell, J.Amer.chem.Soc. 71, 1901-5 (1949).
23) H.B.Mc Phillamy,R.L.Dziemian,R.A.Lucas,M.E.Kuchne, J.Amer.chem.Soc. 80, 2172-8 (1958).

24) R.C.Elderfield,A.Maggiolo, J.Amer.chem.Soc. 71, 1906-11 (1949).
25) O.Doebner,W.von Miller, Ber.dtsch.chem.Ges. 16, 2468 (1883).
26) C.G.Overberger,J.H.Saunders,R.E.Allen,R.Gander, Org.Syntheses,Coll.Vol. 3, 200-1 (1955).
27) B.M.Iselin,K.Hoffmann, Helv.chim.Acta, 37, 178-84 (1954).
28) R.Weiss, Org.Syntheses,Coll.Vol. 3, 729 (1955).
29) C.M.Robb,E.M.Schultz, Org.Syntheses, 28, 55-7 (1948).
30) G.Palazzo,V.Rosnati, Gazz.chim.ital. 82, 584-94 (1952).
31) W.Wilson, J.chem.Soc. (London) 1952, 3524-9.
32) T.Urbanski,B.Skowronska-Serafinowa,M.Makosza,A.Jonczyk, Roczniki Chem. 37 (10), 1137-42 (1963).
33) H.Adkins,J.W.Davis, J.Amer.chem.Soc. 71, 2955-7 (1949).
34) V.Grignard, Compt.rend.Sciences, 135, 628.
35) N.V.Koniklijke Pharmaceutische Fabrieken v/h Brocades-Stheemann and Pharmacia Brit.P.Nr.816,804 ert.am 22.7.1959
36) J.von Braun,K.Heider,E.Müller, Ber.dtsch.chem.Ges. 50, 1648 (1917).
37) Buu-Hoi, Ann, 556, 1-9 (1944).
38) R.Anschütz,E.Romig, Ann. 233, 347-9 (1886).
39) R.S.Yost,Ch.R.Hauser, J.Amer.chem.Soc. 69, 2325-8 (1947).
40) R.Lellmann,W.Geller, Ber.dtsch.chem.Ges. 21, 2281 (1888).
41) H.Neresheimer,W.Ruppel, D.R.P.Nr.603622 ert. am 11.10.1934.
42) R.B.Davis,L.C.Pizzini, J.org.Chemistry, 25, 1884-8 (1960).
43) E.Berliner,L.Moneck, J.Amer.chem.Soc. 74, 1574-9 (1952).
44) R.B.Davis,L.C.Pizzini,J.E.Bara, J.org.Chemistry, 26, 4270-4 (1961).
45) E.Bamberger, Ber.dtsch.chem.Ges. 19, 2635 (1886).
46) C.A.Grob,O.Weissbach, Helv.chim.Acta XLIV, 1748-53 (1961).
47) A.von Baeyer,B.Comstock, Ber.dtsch.chem.Ges. 16, 705 (1883).
48) P.Neber,E.Röcker, Ber.dtsch.chem.Ges. 55, 826 (1922); 56, 1716 (1923).
49) M.E.Zaugg,R.W.De Net, R.J.Michaels,Jr., Belg.Patent Nr. 618, 672 ert. am 7.12.1962.

50) M.E.Speeter, U.S.Patent 2,721,216, erteilt am 18.10.1955.
51) H.E.Zaugg,R.W.De Net, J.Amer.chem.Soc. 84, 4574-8 (1962).
52) E.C.Kendall,A.E.Osterberg, J.Amer.chem.Soc. 49, 2047 (1927).

Lebenslauf

Am 16. August 1937 wurde ich, Konrad Erlenbach, als Sohn des Apothekers Heinrich Erlenbach und seiner Ehefrau Emilie, geb. Eder, in Obermoschel/Pfalz geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Obermoschel trat ich im Herbst 1947 in das humanistische Gymnasium in Bad Kreuznach ein und besuchte diese Anstalt bis zur Reifeprüfung im Februar 1956.

Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der elterlichen Apotheke in Obermoschel legte ich im Frühjahr 1958 in Neustadt/Weinstraße die pharmazeutische Vorprüfung ab.

Im Sommersemester 1958 begann ich das Studium der Pharmazie an der Phil.-Theol. Hochschule in Bamberg und wechselte im Sommersemester 1959 an die Universität München über, an der ich im Mai 1961 das pharmazeutische Staatsexamen bestand.

Als Kandidat der Pharmazie war ich in der Amts-Apotheke in Obermoschel/Pfalz zehn Monate tätig und erhielt im Juni 1962 die Approbation als Apotheker.

Im April 1962 begann ich unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. R. Pfleger die vorliegende Arbeit, die im Oktober 1965 ihren praktischen Abschluß fand.